

Universitätsspital Zürich
Departement Frauenheilkunde
Klinik für Gynäkologie
Direktor: Prof. Dr. med. D. Fink

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. P. Wyss

**Blutverlust und Therapie der hämorrhagisch-bedingten
Hypovolämie bei gynäkologischen Genitalkarzinomen am
UniversitätsSpital Zürich**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Rebekka Christina Seiler
von Niederwil AG

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. D. Fink
Zürich 2010

*dedicata a mia madre
Brigitta*

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung:	S. 4
Hintergrund:	S. 6
Geschichtliches	S. 6
Indikation zur Erythrozyten-Substitution	S. 7
Mögliche Komplikationen der Bluttransfusion	S. 9
<i>Transmission von Krankheitserreger</i>	S. 11
Human immunodeficiency virus	S. 11
Hepatitis C Virus	S. 11
Hepatitis B Virus	S. 12
Bakterien	S. 12
Andere Krankheitserreger	S. 13
<i>Hämolytische Transfusionsreaktionen</i>	S. 15
Akute hämolytische Transfusionsreaktion	S. 15
Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion	S. 15
<i>Nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen</i>	S. 16
Transfusionsassoziierte akute Lungenschädigung	S. 16
Allergische Reaktion, anaphylaktischer Schock	S. 17
Febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion	S. 17
Transfusions-bedingte Immunmodulation	S. 17
Volumen-Überlastung mit kardialer Dekompensation	S. 18
Transfusions-assoziierte Graft versus Host Disease	S. 18
Posttransfusionelle Purpura	S. 18
Alternativen zur Erythrozyten-Transfusion	S. 19
<i>Präoperative autologe Blutspende (Eigenblutspende)</i>	S. 19
<i>Akute normovoläme Hämodilution</i>	S. 22
<i>Intraoperative Autotransfusion (Cell saver)</i>	S. 23
<i>Zukunft der Transfusionsmedizin: künstliche Sauerstoffträger?</i>	S. 24
Patientinnen und Methode:	S. 26
Population der Patientinnen	S. 26
Kollektiv der Patientinnen	S. 27
Statistische Analyse	S. 33
Resultate:	S. 34
Diskussion:	S. 41
Referenzen:	S. 48
Verdankungen:	S. 55
Curriculum vitae:	S. 56

Zusammenfassung:

Hintergrund:

Obwohl die Transfusion von Blut in den letzten Jahrzehnten sicherer geworden ist (z.B. durch die bessere Nachweismethoden von infektiösen Krankheitserregern), birgt eine allogene Bluttransfusion weiterhin etliche Risiken. Die möglichen Komplikationen einer allogenen Bluttransfusion werden unterteilt in hämolytische und nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen, sowie in einer möglichen Transmission von Krankheitserregern. Da eine allogene Bluttransfusion nicht immer komplikationslos verläuft und Fremdblut ein Produkt ist, welches bisher nicht künstlich hergestellt werden kann und somit ein Mangel an bereitgestellten Blutprodukten möglich ist, sind Massnahmen, welche eine allogene Bluttransfusion vermindern, notwendig. Solche Massnahmen sind vor allem eine strengere Indikationsstellung zur Bluttransfusion, aber auch das Fördern von autologer Bluttransfusion, wie das bei der präoperativen autologen Blutspende und bei der intraoperativen Autotransfusion der Fall ist.

Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, die Entwicklung über den Blutverlust und über die benötigten allogenen Bluttransfusionen bei Unterleibskarzinom-Operationen am Universitätsspital Zürich von 1994 bis 2002 aufzuzeigen.

Patientinnen und Methode:

Im Zeitraum zwischen 1994 bis 2002 wurden im Universitätsspital Zürich bei insgesamt 446 Frauen eine gynäkologische Unterleibsoperation aufgrund eines Karzinoms (Ovarial- inkl. Tuben-, Corpus- oder Zervix-Karzinom) durchgeführt. Von diesen 446 Operationen konnten insgesamt 405 Patientinnen in diese Studie eingeschlossen werden. Diese Studie betrachtet die Entwicklung der allogenen Bluttransfusionen in Bezug auf den Blutverlust bei gynäkologischen Unterleibskarzinom-Operationen, wobei jeweils 3 aufeinanderfolgende Jahre als eine Gruppe betrachtet wurde. Die 1. Jahresgruppe umfasst daher alle Operationen, welche in den Jahren 1994 – 1996 durchgeführt wurden; die 2. Jahresgruppe beinhaltet alle Operationen zwischen 1997 - 1999 und die 3. Jahresgruppe diejenigen Operationen zwischen 2000 - 2002. Die Daten wurden retrospektiv analysiert.

Resultate:

Die Patientinnen in der 3. Jahresgruppe hatten einen signifikant kleineren Blutverlust als die Patientinnen in der 1. und 2. Jahresgruppe. Ebenso war die Operationszeit in der 3.

Jahresgruppe signifikant kürzer als in den 2 anderen Jahresgruppen. Es zeigte sich, dass in der 3. Jahresgruppe mit durchschnittlich 251 (± 557) ml signifikant weniger intra- und postoperative Erythrozyten substituiert wurden als in der Jahresgruppe 2 (541 ± 1000 ml) und als in der Jahresgruppe 1 (868 ± 1302 ml). Das durchschnittliche präoperative Hämoglobin in der 1. Jahresgruppe war mit 12.9g/dl signifikant höher als in der 2. Jahresgruppe, aber es unterschied sich nicht signifikant mit dem durchschnittlichen Hämoglobin der 3. Jahresgruppe. Das postoperative Hämoglobin unterschied sich in den 3 Jahresgruppen nicht signifikant voneinander, obwohl das präoperative Hämoglobin in der 1. Jahresgruppe signifikant höher als in der 2. Gruppe war und obwohl in der Gruppe 1 signifikant mehr allogenes Blut transfundiert wurde.

Diskussion:

In der 3. Jahresgruppe zeigte sich eine signifikant kleinere intra- und postoperative Gabe von allogenen Erythrozytenkonzentraten im Vergleich zu den 2 anderen Jahresgruppen. Dies lässt sich einerseits durch die signifikant kürzere Operationsdauer und dem damit verbundenen signifikant geringeren Blutverlust in der 3. Jahresgruppe im Vergleich zu den Jahresgruppen 1 und 2 erklären. Eine mögliche Erklärung der kürzeren Operationszeit und dem kleineren Blutverlust in der 3. Jahresgruppe kann die zunehmende Erfahrung des Operationsteams sein. Andererseits führte die im Laufe der Zeit strenger gewordene Indikationsstellung zur Erythrozytensubstitution, resp. das Akzeptieren von tieferen Hämoglobinwerten, zu weniger Fremdbluttransfusionen in der 3. Jahresgruppe.

Hintergrund:

Geschichtliches

Der Grundstein der Transfusionsmedizin wurde im 17. Jahrhundert durch den Arzt William Harvey mit der erstmaligen Beschreibung des Blutkreislaufes gelegt. In seinen Anatomie-Vorlesungen beschrieb der englische Arzt bereits 1616 den menschlichen Kreislauf und in seiner 1628 veröffentlichten Publikation „Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus“ (An Anatomical Exercise on the Motion of the Heart and Blood in Animals)“ wurde sein Wissen über den Blutkreislauf erstmals einer breiten Öffentlichkeit bekannt gemacht (1,2).

1666 wurde die erste Bluttransfusion von Hund zu Hund dokumentiert. Bereits ein Jahr später erfolgte durch französische Ärzte die erste Transfusion von Lammblut in einen 15-jährigen Knaben, der seit 2 Monaten an Fieber litt und sich anschliessend gut erholte. Da die Engländer bereits einige Erfahrungen mit Tier-zu Tier-Transfusionen hatten, wurden nun auch in England Tierbluttransfusionen in Menschen durchgeführt. Im selben Jahr wurden 4 weitere englische Tierbluttransfusionen dokumentiert: eine der Personen starb nach der Transfusion und bei einer weiteren Person zeigte sich eine schwere Reaktion mit den Symptomen der erst später bekannt gewordenen hämolytischen Transfusionsreaktion. Wegen erheblichen Nebenwirkungen und tödlichen Komplikationen wurde die Therapieform der Bluttransfusion für über 100 Jahre eingestellt und erst gegen Ende des 18. Jahrhunderts wurden erneut Tierexperimente durchgeführt. Im Jahre 1818 (3) oder 1819 (2) erfolgte die erstmalige Menschenbluttransfusion durch den englischen Geburtshelfer James Blundell, der damit einer Frau postpartal das Leben retten konnte (2). Da jedoch in der dortigen Zeit noch keine Kenntnisse der Blutgruppen und deren Eigenschaften vorhanden waren, kam es erneut zu schweren Komplikationen mit teilweise letalem Ausgang. In der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts wurden daher erneut nur noch Tierbluttransfusionen durchgeführt (2).

Ein weiterer Meilenstein in der Geschichte der Bluttransfusion war 1901 als Karl Landsteiner in seiner Publikation „Ueber Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes“ (4, 5) erstmals die Blutgruppen A, B, und O beschrieb (die Blutgruppe AB wurde im folgenden Jahr von Landsteiners Mitarbeiter beschrieben (5)) und somit wurde ein grosser Fortschritt, nämlich die Verhinderung von Hämolysen nach inkompatiblen Bluttransfusionen, verzeichnet.

Nachdem es 1916 erstmals gelang Blut zu konservieren, wurde 3 Jahre später in den USA die erste Blutbank gegründet. In der Schweiz wurde das Blutspendewesen kurz nach Ausbruch des Zweiten Weltkrieges, im Oktober 1939, gegründet (3).

Initial wurde zur Transfusion Vollblut, d.h. Blut mit all seinen Komponenten, verwendet. Aufgrund der Sicherheit und der längeren Haltedauer der einzelnen Blutkomponenten wurde im Laufe der Zeit das Blut in seine Blutkomponenten aufgeteilt und je nach Bedarf Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate oder Fresh Frozen Plasma transfundiert. In der gesamten Schweiz wurde die Blutkomponententherapie, d.h. das Aufteilen des Blutes in seine Bestandteile, bis Ende der 70-er Jahren eingeführt (3).

Obwohl die erste allogene Bluttransfusion fast 2 Jahrhunderte zurückliegt, birgt die Bluttransfusion immer noch Gefahren und Komplikationen, auf welche wir später ausführlicher eingehen werden.

Indikation zur Erythrozyten-Substitution

Bis in die späten 80er Jahren galt als Standartregel für eine Bluttransfusion die „10/30-Regel“ von Adams und Lundy. Diese Regel besagt, dass unabhängig vom Vorhandensein von Begleiterkrankungen ein Hämoglobin von $< 10\text{g/dl}$ und ein Hämatokrit von $> 30\%$ anzustreben sind (6, 7). Da eine Transfusion von allogenem Blut immer auch Risiken birgt und Blut kein unbeschränktes Gut ist, gab es schon früh Bestrebungen diese Grenzwelle zu reduzieren. Initial wurden vor allem Tierstudien durchgeführt. In einer 1988 durchgeführten Tier-Studie konnte gezeigt werden, dass bei kardial gesunden Pavianen die kardiovaskuläre Funktion bei einem Hämatokrit von 10% bei Normovolämie nicht beeinträchtigt war (8). Daher wurde 1988 diese „10/30-Regel“ in Frage gestellt und es wurden Studien, welche die Indikation zur Bluttransfusion besser aufzeigen, gefordert (9). 1990, resp 1992 konnte auch bei Menschen aufgezeigt werden, dass Personen mit einer chronischen Anämie und diejenigen, welche eine Bluttransfusion verweigerten, Hämoglobinwerte von $< 10\text{g/dl}$ tolerierten, ohne dass irgendwelche Symptome auftauchten (10, 11). In einer retrospektiven Studie zeigten Viele M. et al. 1994 anhand eines Reviews von 61 Personen, die den Zeugen Jehovas angehörten und somit eine Bluttransfusion strikte verweigern, dass zwischen einem Hb-Gehalt von 5-8g/dl keine Signifikanz in der Mortalität besteht, sondern dass die Mortalität erst bei einem Hämoglobin-Level $< 5\text{g/dl}$ zunimmt. Von den Überlebenden wiesen 41.0% (25 Personen) ein Hb $< 5\text{g/dl}$ auf (12).

Eine von den gleichen Autoren 1998 veröffentlichte Studie zeigte auf, dass bei gesunden Probanden, bei denen durch Phlebotomie ein Hb-Wert von 5 g/dl unter Isovolumämie (dh das Blutvolumen wurde durch 5% Humanalbumin und/oder autologes Plasma ersetzt) induziert wurde, die Gewebs-Oxygenierung weiterhin adäquat war, da sich kein signifikanter Anstieg des Plasma-Laktates und des Sauerstoff-Verbrauchs zeigte (13).

Gemäss den Empfehlungen der ASA-Task Force des Jahres 1996 ist eine Bluttransfusion bei einem Hämoglobinwert von > 10g/dl praktisch nie, bei einem Hämoglobinwert von < 6g/dl jedoch fast immer indiziert. Ob eine Erythrozyten-Transfusion bei einem Hämoglobin zwischen 6-10g/dl indiziert ist, ist von mehreren Faktoren abhängig und muss individuell evaluiert werden.

Folgende Faktoren müssen bei einem Hb zwischen 6-10g/dl zur Evaluation einer Bluttransfusion berücksichtigt werden:

- Alter des Patienten
- Kardiopulmonale Funktion
- Grösse und Dynamik des Blutverlustes
- Sauerstoffverbrauch vom Gewebe
- Arteriosklerose (vor allem die Koronarien und die hirnversorgenden Arterien betreffend)

Gemäss 2001 veröffentlichten britischen Guidelines soll bei einem *akuten Blutverlust* die Evaluation einer Erythrozyten-Transfusion anhand der Grösse des Blutverlustes, des Hämoglobinwertes und dem Risiko von weiter bestehender Blutung bei nicht normaler Hämostase erfolgen (Tabelle 1) (14).

Grösse des Blutverlust	
15-30% Blutverlust	Ersatz mittels Kristalloiden und Kolloiden
30-40% Blutverlust	schneller Volumen-Ersatz mittels Kristalloiden und Kolloiden Bedarf von Erythrozyten-Substitution wahrscheinlich
> 40% Blutverlust	schneller Volumenersatz inklusive Erythrozyten-Substitution
Hämoglobin-Wert	
Erythrozyten-Substitution	bei Hb < 7g/dl
Erythrozyten-Substitution	bei Hb < 8g/dl bei Patienten > 65 Jahre, mit kardiovaskulärer oder pulmonaler Erkrankung
Risiko von weiter bestehender Blutung bei nicht normaler Hämostase (meist durch Thrombozytopenie oder Thrombozyten-Dysfunktion verursacht)	

Tabelle 1 Guidelines zur Indikation von Erythrozyten-Transfusion bei akutem Blutverlust (14)

Bei einer *chronischen Anämie* soll gemäss den oben erwähnten britischen Guidelines die Ursache eruiert und therapiert werden, ggf. kann auch rekombinantes Erythropoetin zur Stimulierung der Erythropoese verwendet werden. Erythrozyten-Konzentrate sollen bei einer chronischen Anämie nur in lebensbedrohlichen Situationen verabreicht werden (14).

Die Indikation zur Transfusion eines Erythrozyten-Konzentrates ist wie oben beschrieben von verschiedenen Faktoren abhängig und kann nicht nur aufgrund des Hämoglobinwertes gestellt werden. Auch reicht ein einziger Hämoglobinwert nicht aus, sondern die Dynamik des Hämoglobin-Abfalls muss betrachtet werden (15).

Mögliche Komplikationen der Bluttransfusion

Obwohl das Morbiditäts- und das Mortalitäts-Risiko von allogenen Bluttransfusionen in den letzten Jahren signifikant reduziert werden konnte (16), birgt die allogene Bluttransfusion immer noch etliche Risiken. Die möglichen Komplikationen der Bluttransfusion können in die folgenden 3 Kategorien aufgeteilt werden: Übertragung von Krankheitserregern, hämolytische Transfusionsreaktionen und nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen (Tabelle 2).

Transmission Krankheitserreger	von	<ul style="list-style-type: none"> • Viral <ul style="list-style-type: none"> ○ HIV ○ HCV ○ HBV • Bakterien • Andere Krankheitserreger
Hämolytische Transfusionsreaktionen		<ul style="list-style-type: none"> • Akute hämolytische Transfusionsreaktion (AHTR) • Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion
Nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen		<ul style="list-style-type: none"> • Transfusions-assoziierte akute Lungenschädigung (TRALI) • Allergische Reaktion, anaphylaktischer Schock • Febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR) • Transfusions-bedingte Immunmodulation (transfusion-related immunomodulation, TRIM) • Volumen-Überlastung mit kardialer Dekompensation • Transfusions-assoziierte Graft versus Host Disease (ta-GVH) • Posttransfusionelle Purpura

Tabelle 2 Mögliche Komplikationen einer allogenen Bluttransfusion

Das Risiko einer Transmission von Krankheitserregern ist in industrialisierten Ländern sehr gering. In Entwicklungsländern ist die Gefahr einer Infektion mittels Bluttransfusion weiterhin sehr gross, da grosse Teile des zu transfundierenden Blutes nicht auf HIV und Hepatitis-Viren getestet werden (17). Wie bereits erwähnt, haben sich die Risiken von Bluttransfusionen mit dem verbesserten Nachweis von Infektionserregern in den letzten zwei Dekaden stark verschoben und das Risiko einer nichtinfektiösen Komplikation ist heutzutage in Industrieländern 1000-fach grösser als dasjenige einer infektiösen Transmission bei einer Bluttransfusion (18). Die 3 grössten Risiken für Empfänger von Blutkomponenten in Industrieländern sind heutzutage die Volumenüberlastung, Fehltransfusionen mit akuter Hämolyse und die bakterielle Kontamination (19), wobei die bakterielle Kontamination vorwiegend bei Thrombozyten- und nicht bei Erythrozyten-Konzentraten auftritt (19, 20).

Im Folgenden werden die möglichen Komplikationen einer allogenen Bluttransfusion beschrieben:

Transmission von Krankheitserreger

Human immunodeficiency virus (HIV)

Das HI-Virus konnte 1983 isoliert werden (21), im Jahr 1985 stand mit dem Anti-HIV-Antikörpertest erstmals ein screening-test bezüglich HIV zur Verfügung, welcher seit November 1985 auch in der Schweiz als screening bei gespendetem Blut eingesetzt wird (19, 22). Bei diesem Test ist das diagnostische Fenster (d.h. Zeitraum von der Ansteckung bis zum positiven Testnachweis) mit bis zu 3 Monaten gross. In der Schweiz kam es zwischen 1985 und 1993 zu insgesamt 78 Fällen von HIV, die mit einer Transfusion von Blut oder Blutkomponenten (zB Gerinnungsfaktoren bei Hämophilie-Patienten) assoziiert sind (23). Im Jahr 1995 kam es in der Schweiz zu 2, im Jahr 1996 zu 1 HIV-Ansteckung via Bluttransfusionen (3). Die letzte dokumentierte HIV-Ansteckung über Bluttransfusionen in der Schweiz erfolgte 2001. Retrospektiv konnte eruiert werden, dass sich der Spender wenige Tage vor der Blutspende mit dem HI-Virus angesteckt hatte und die Blutspende somit genau im diagnostischen Fenster stattgefunden hat (24). Ab 2002 wurde in der Schweiz neu das screening von Blutprodukten mittels HIV-PCR eingeführt. Dank diesem PCR-Test wird das diagnostische Fenster auf 11-12 Tagen verkürzt (3, 19, 25). Seit das gespendete Blut mittels HIV-PCR gescreent wird, konnten durchschnittlich jährlich 4.7 HIV-positive Spenden rechtzeitig entdeckt und somit eine Ansteckung via Bluttransfusion verhindert werden (3). Bei jährlich 300'000 transfundierten Erythrozytenkonzentraten konnte somit in 0.00156667% des gespendeten Blutes das HI-Virus rechtzeitig nachgewiesen werden.

Das Risiko einer Transmission von HI-Viren mittels Bluttransfusion in Industrieländern wurde 1996 noch mit < 1 zu 1.5 Millionen pro Erythrozyten-Konzentrat (26) angegeben; in den letzten 4 Jahren wurde das Risiko auf 1 zu 2.3 Millionen (18) bzw. sogar bis zu 1:1 – 10 Millionen (19) eingestuft.

Hepatitis C Virus (HCV)

Nachdem das Hepatitis C Virus 1989 erstmals identifiziert werden konnte (27), erfolgte in der Schweiz seit 1990 das HCV-screening mittels Anti-HCV-Antikörper (19), wobei das diagnostische Fenster bei dieser Nachweismethode mit 70-84 Tagen relativ lange ist (19, 27). 1999 wurde die HCV-PCR schweizweit als screening-Methode eingeführt (19), um diejenigen Blutspender zu erfassen, die zwar infiziert sind, aber bei denen noch keine Serokonversion stattgefunden hat (27, 28). Mittels HCV-PCR kann das diagnostische Fenster somit auf 8-25 Tage reduziert werden (3, 25, 27). In einer schweizerischen Studie des

Blutspendezentrums Bern wurden von 1999 bis 2001 bei insgesamt 839'056 Blutspenden der Anti-HCV-Antikörper-Test und die HCV-PCR durchgeführt. Bei 35 Blutspenden war sowohl die HCV-PCR positiv und Anti-HVC-Antikörper konnten nachgewiesen werden. Bei 1 Spender war die HCV-PCR positiv, ohne dass Anti-HCV-Antikörper nachgewiesen werden konnten. Die Anti-HCV-Antikörper konnten erst 7 Tage nach der initialen Blutspende nachgewiesen werden. Anhand dieser Daten und dem medianen Pre-Serokonversions-Spende-Intervall konnte ausgerechnet werden, dass in der Schweiz pro 1.6 Millionen Blutspende 1 HCV-Transmission verhindert werden, wenn als screening-Test die HCV-PCR bestimmt wird anstelle der Anti-HCV-Antikörper (27). Seit 1997 erfolgte in der Schweiz keine Ansteckung von HCV mittels Bluttransfusion (3). Seit Einführung des HCV-PCR-Tests 1999 in der Schweiz konnten bis und mit 2008 insgesamt 269 Hepatitis C-positve Blutspender rechtzeitig von der Spende ausgeschlossen werden (3).

In Industrieländern wurde 1996 das Risiko für eine Übertragung mit HCV noch mit < 1 zu 100'000 pro Erythrozyten-Konzentrat angegeben (26), mit dem vorliegenden HCV-PCR-Test wird das aktuelle Risiko einer Transmission von HCV je nach Literatur eingeschätzt als 1 pro 1.8 Millionen (18) bis zu 1 pro 10 Millionen Erythrozytenkonzentraten (19).

Hepatitis B Virus (HBV)

In der Schweiz wird als screening-Methode für eine HBV-Infektion seit 1968 das HBs-Antigen verwendet. Das Risiko einer HBV-Transmission mittels Bluttransfusion in Industrieländern wird mit einer sehr grossen Spannbreite angegeben. Je nach Literatur beträgt die Häufigkeit zwischen 1:220'000 (25), 1:350'000 (18) oder 1:100'000 bis 1:1 Million (19). Eine schweizerische Studie bezifferte das Risiko für die Übertragung von HBV mittels Bluttransfusion mit 1: 115' 000 Blutspenden aufgrund Daten basierend von 2001-2003 (29). Die Häufigkeit wird mit einer sehr grossen Spannbreite angegeben, da die HBV-Infektion oft asymptomatisch verläuft und spontan ausheilt, daher kann auch keine Zahl betreffend der Ansteckung via Bluttransfusion in der Schweiz für die letzten Jahre genannt werden (30).

Bakterien

Im Gegensatz zu den Viren können Bakterien in den nährstoffreichen Blutprodukten während der Lagerung gut proliferieren (20). Die Prävalenz der bakteriellen Kontamination von Blutprodukten (Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten) ist mit 1:2000 bis 1:3000 (31, 32) hoch, dies ist vor allem bei den Thrombozytenkonzentraten, welche bei Raumtemperatur (20-24°C) gelagert werden müssen (19, 20) der Fall.

Die Kontaminationsrate der Thrombozytenkonzentrate beträgt bis zu 1.2% (33). Da die Erythrozytenkonzentrate bei 2-6°C gelagert werden können (19), beträgt die bakterielle Kontaminationsrate hier nur 0.1-0.2% (33), wobei hauptsächlich Bakterien wie Yersinien, Pseudomonas und Serratia überleben können (20). In den meisten Blutprodukten befinden sich jedoch nur einige wenige Bakterien, so dass diese Bakterien beim Empfänger klinisch nicht relevant werden (31).

Der Schweregrad der Transfusions-assoziierten Bakteriämie ist abhängig von der transfundierten Bakterien-Menge, dem Bakterium und dessen Pathogenität für den Menschen, der Transfusionsrate und dem Allgemeinzustand des Patienten, wobei immunsupprimierte und ältere Patienten mit schlechtem Ernährungszustand besonders gefährdet sind (20).

Möglicherweise besteht bei Patienten, bei denen intraoperativ Blutprodukte verabreicht werden, ein gewisser Schutz gegen diese Transfusions-assoziierte Bakteriämie aufgrund der perioperativ durchgeführten Antibiotikaphylaxe.

Die Transfusions-assoziierte Sepsis aufgrund bakterieller Kontamination wird auf 1:500'000 Einheiten Erythrozytenkonzentrate geschätzt (31); wobei Erythrozytenkonzentrate, welche länger als 21 Tage gelagert wurden, ein grösseres Risiko der Kontamination besitzen (20). Man muss aber davon ausgehen, dass viele Transfusions-assoziierten Septikämien als solche nicht erkannt werden, da die Symptome auch der febrilen, nicht-hämolytischen Transfusionsreaktion zugeschrieben werden können (20).

Die bakterielle Kontamination der Blutprodukte geschieht entweder aufgrund einer Bakteriämie beim Spender während der Blutentnahme, wegen Kontamination des Materials oder während der Applikation der Bluttransfusion (20). Zur Verhinderung einer bakteriellen Kontamination ist es daher besonders wichtig, eine gute Desinfektion zu betreiben (20). Ebenso konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Prävalenz von oberflächlichen Hautkeimen im Spenderblut signifikant reduziert werden kann, wenn die ersten 10-50 ml des entnommenen Blutes verworfen werden (34, 35, 36).

Andere Krankheitserreger

Wegen den guten screening-Methoden sind die Risiken für eine Ansteckung mit HIV und HCV mittels Bluttransfusion in Industrieländern heutzutage sehr klein. Aufgrund der Klimaveränderung stehen jedoch neu auch in unseren Breitengraden Krankheitserreger, die bis vor wenigen Jahren auf tropische Gebiete beschränkt waren, im Zentrum (30).

So wurde das West-Nile-Virus 1999 in die USA eingeschleppt und 2002 wurden dort die ersten Übertragungen des West-Nile-Virus via Bluttransfusion und Organ-Transplantation dokumentiert (37). Da das Virus seit 2003 auch in einzelnen Teilen Europas vorkommt, dürfen Personen, welche sich in entsprechenden Gebieten aufgehalten haben, erst 1 Monat nach ihrer Rückkehr in die Schweiz Blut spenden. Sollte es zu einer West-Nile-Virus-Epidemie kommen, kann seit 2009 in der Schweiz ein PCR-Test als screening-Methode durchgeführt werden (30).

In den USA kommt es seit über 40 Jahren jährlich zu durchschnittlich 2-3 Malaria-Infektionen via Bluttransfusionen (25). In der Schweiz wurde 1999 1 Fall beschrieben, bei dem sich ein Patient mittels Bluttransfusion mit *Plasmodium falciparum* infizierte und daran starb (38). Bei Vd. a. eine mögliche Malariainfektion des Spenders werden daher dementsprechende Labortests durchgeführt (39).

Die Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) wurde erstmals 1996 in Grossbritannien beschrieben (25, 40) und mit der Entdeckung dieser Prionenerkrankung kamen neue Probleme auf die Transfusionsmedizin zu. In Grossbritannien konnten in den folgenden Jahren anhand retrospektiver Daten 4 Personen, welche sich über nicht-leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate mit vCJD-Prionen angesteckt haben und im folgenden daran erkrankt sind, ausfindig gemacht werden (40, 41). Diese vCJD-Prionen stellen für die Transfusionsmedizin ein grosses Problem dar, da die Latenzzeit sehr lange (mehrere Jahre) ist und es kein diagnostischer screening-Test für vCJD gibt (die Bestätigung der klinischen Diagnose von vCJD erfolgt mittels neuropathologischer Untersuchung des Gehirns nach der Autopsie) (42). Da die Latenzzeit der vCJD mehrere Jahre beträgt, ist es ungewiss, wieviele Blutspender diese Prionenerkrankung bereits in sich tragen während der Zeit, in der sie Blut spenden (41). Die Wahrscheinlichkeit der Transmission von vCJD durch Bluttransfusion eines Spenders, der einige Jahre nach der Spende an vCJD erkrankt, beträgt 14% (40). Ob durch die Leukozytendepletion der Erythrozytenkonzentrate, welche in der Schweiz seit dem 1.7.1999 durchgeführt wird (3), diese Übertragungsrate signifikant reduziert werden kann, ist bisher nicht geklärt, da die Leukozytendepletion die infektiösen Prionen nur um weniger als die Hälfte vermindert (40).

Da die vCJD vor allem in der UK vorkommt (41), werden in der Schweiz Personen, die sich zwischen 1980-1996 für 6 Monate oder länger in Grossbritannien oder Nordirland aufhielten, von der Blutspende ausgeschlossen (3). In der Schweiz sind bisher keine Übertragungen von vCJD mittels Bluttransfusion bekannt (41).

Es besteht weiterhin die Möglichkeit, dass in Zukunft neue Erkrankungen entdeckt werden, die ebenfalls durch Bluttransfusionen übertragen werden können und von denen man bisher noch keine Kenntnisse hat.

Hämolytische Transfusionsreaktionen

Akute hämolytische Transfusionsreaktion (AHTR)

Eine akute hämolytische Transfusionsreaktion (AHTR) tritt auf, wenn transfundierte Erythrozyten im Empfängerblut auf Antikörper treffen, deren Titer genügend hoch ist, sodass sofort eine Antigen-Antikörper-Reaktion mit Komplement-Aktivierung und Ausschüttung von Zytokinen erfolgen kann (19, 43). Diese Reaktion zählt zu den schwersten Transfusionsnebenwirkungen und ist potentiell tödlich (43). Die Mortalität der akuten hämolytischen Transfusionsreaktion wird mit < 10% angegeben (44).

Die Hauptursache der AHTR ist die AB0-Fehltransfusion. Klinisch manifestiert sich die AHTR meist innert den ersten 2 Stunden nach Transfusionsbeginn mit Nausea, Dyspnoe, Fieber, Schüttelfrost und Schmerzen im Bereich der Einstichstelle der Infusion, sowie abdominal und thorakal (18). Im weiteren Verlauf kann es zu einer Niereninsuffizienz, zum Schock und zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) kommen (19). In Studien aus Nordamerika wird die Häufigkeit der AB0-Fehltransfusionen auf 1:14'000 bis 1:38'000 Erythrozyten-Transfusionen geschätzt (18, 45, 46). Bei klinischem Verdacht auf eine AHTR muss die Transfusion sofort gestoppt werden, weitere therapeutische Massnahmen bestehen in forcierter Diurese, Therapie des Schockes und der DIC. Das Transfusionslabor muss umgehend informiert werden, da bei einer Verwechslung des Spenderblutes ein weiterer Patient potentiell gefährdet ist (19).

Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion

Eine verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion tritt auf, wenn der Patient durch eine frühere Erythrozytentransfusion und/oder durch eine Schwangerschaft sensibilisiert wurde und Allo-Antikörper gebildet hat, welche unter der Nachweisgrenze liegen. Nach Reexposition mit dem Antigen findet eine Boosterung der Antikörper statt und es kommt zur verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion, indem die transfundierten Erythrozyten mit Antikörper beladen und in der Milz abgebaut werden (19, 43). Klinisch kann ein Ikterus oder /und ein Abfall des Hämoglobins, sowie ein Anstieg der Hämolyseparameter beobachtet

werden. Die verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion tritt 4-14 Tage nach der Erythrozyten-Transfusion (19) mit einer Inzidenz zwischen 1:1000 (14) und 1:1500 (18) Transfusionen auf und die Mortalität beträgt 0.7:100'000 Einheiten transfundierten Blutes (46). Man muss jedoch davon ausgehen, dass die verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion zu wenig gemeldet wird, da sie meist klinisch nicht relevant und daher oft nicht erkannt wird (46). Eine therapeutische Massnahme ist meist nicht erforderlich - vor einer weiteren Transfusion muss aber eine sorgfältige Antikörperdiagnostik stattfinden und entsprechend antigennegative Produkte transfundiert werden (19).

Nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen

Transfusionsassoziierte akute Lungenschädigung (TRALI)

Die transfusionsassoziierte akute Schädigung der Lunge (transfusion-related acute lung injury, TRALI) wurde durch die National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) der USA definiert als eine neue akute Lungenschädigung, welche in klarem Zusammenhang mit einer Bluttransfusion bei Patienten auftritt, die keine sonstigen Risikofaktoren für eine akute Lungenschädigung aufweisen (47). Die Symptomatik tritt innert 4-6 Stunden nach Transfusionsbeginn auf und kann entweder mild oder schwer bis zur Intubationspflichtigkeit ausfallen (47, 48). Man unterscheidet aufgrund der Pathogenese zwei verschiedene Arten von TRALI's (19, 48):

- *immunes TRALI*: bedingt durch Antikörper des Spenderblutes, welche gegen die neutrophilen Granulozyten des Empfängers gerichtet sind. Häufigkeit: 1:625 Patienten (19)
- *nichtimmunes TRALI*: biologisch aktive Lipide des Spenderblutes, die die Granulozytenaktivität im Empfänger stimulieren können. Häufigkeit 1:2800 Patienten (19)

Bei beiden Formen des TRALI's kommt es zu einem Leck im Kapillarsystem der Lunge und einem daraus resultierenden Lungenödem (19). Die Gabe von Diuretika verbessert die Klinik nicht (18). TRALI ist die wichtigste Ursache für die transfusionsassoziierte Mortalität (47), wobei die Mortalität bei einem immunen TRALI mit 6-9% deutlich höher liegt als bei einem nichtimmunen TRALI (Mortalität 1%) (19). Die TRALI ist aber wenig bekannt und bleibt daher oft unerkannt (19).

Allergische Reaktion, anaphylaktischer Schock

Allergische Reaktionen nach einer Bluttransfusion treten mit einer Häufigkeit von 1-3% auf (49). Verantwortlich für die allergische Reaktion sind Plasmaproteine des Blutproduktes, welche beim Empfänger zu einer nicht zellulär gebundenen Antigen-Antikörper-Reaktion führt (19). Meist handelt es sich dabei um eine leichte Reaktion mit der Klinik einer Urtikaria oder einem Exanthem (49). Die allergische Reaktion auf Erythrozytenkonzentrate kann jedoch die gesamte Klinik mit Ödemen, Angioödem, Pruritus, Bronchospasmus und gastrointestinalen Symptomen umfassen (18, 19) und tritt meist innert 2 Stunden nach der Transfusion auf (19). Eine schwere allergische Reaktion mit anaphylaktischem Schock kommt in 1:10'000 bis 1:100'000 aller Transfusionen vor (19), wobei die Inzidenz bei der Transfusion von Thrombozyten und FFP höher liegt als bei der Transfusion von Erythrozyten (49). Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der allergischen Reaktion (19).

Febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR)

Die febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion ist definiert mit einem Anstieg der Temperatur um 1°Celsius bis in den febrilen Bereich während oder kurz nach der Transfusion (18) und wird verursacht durch pyrogene Zytokine, die entweder mit der Bluttransfusion übertragen werden oder deren Ausschüttung im Empfänger durch die Transfusion ausgelöst wird (19). Bei der Transfusion von allogenen Erythrozytenkonzentraten tritt die FNHTR in < 1% auf und ist somit deutlich seltener als bei der Transfusion von Thrombozyten, wo die FNHTR in 15% bis zu > 35% auftritt (18, 20, 50). Wie eine 2004 veröffentlichte Studie aufzeigen konnte, kann durch die Leukozytenreduktion die Inzidenz der FNHTR bei der allogenen Erythrozyten-Transfusion signifikant reduziert werden (Inzidenz ohne Leukoreduktion: 0.39%, mit Leukoreduktion: 0.19%) (50). In der Schweiz ist die Leukoreduktion seit dem 1.7.1999 obligatorisch (51). Die Diagnose der FNHTR kann nur nach Ausschluss einer Sepsis und einer Hämolyse gestellt werden (18).

Transfusions-bedingte Immunmodulation (transfusion-related immunomodulation, TRIM)

In den frühen 70er Jahren konnte aufgezeigt werden, dass die Transfusion von Erythrozyten die Immunantwort moduliert und somit das Überleben von Nierentransplantierten erhöht wird (18). Die Transfusions-bedingte Immunmodulation wurde in den letzten Jahren intensiv erforscht mit kontroversen Ergebnissen (52). Negative Effekte der allogenen Bluttransfusion, welche möglicherweise mit der TRIM assoziiert sein können, beinhalten die erhöhte

Tumorrezidiv-Rate bei chirurgisch vollständig reseziertem Karzinom (53, 54), die erhöhte Inzidenz bei postoperativen bakteriellen Infekten, die Aktivierung von endogenen CMV- und HIV-Infektionen und die erhöhte 3 Monats-Mortalität nach Bluttransfusionen (54). Die Ursache der erhöhten Rezidiv-Rate bei Patienten mit vollständig reseziertem Karzinom und perioperativer allogener Bluttransfusion ist nicht geklärt, in Betracht kommen immunologisch aktive, allogene Leukozyten, welche mit der Blutkomponente transfundiert werden; lösliche Mediatoren, die von Leukozyten stammen und lösliche HLA-Peptide (54). Die TRIM kann daher möglicherweise reduziert werden, indem das Spenderblut Leukozyten-depletiert wird (in der Schweiz wird dies seit 1.7.1999 bei allen Blutkomponenten durchgeführt (51)) oder indem autologe Bluttransfusionen verwendet werden (54).

Volumen-Überlastung mit kardialer Dekompensation

Bei bis zu 1% aller Bluttransfusionen kommt es zu einer Volumenüberlastung. Betroffen sind vor allem Patienten mit kardiopulmonaler Einschränkung und Niereninsuffizienz, sowie Säuglinge und Kleinkinder (18, 19). Die Klinik mit Dyspnoe, Hypertonie und Lungenödem kann bis 24 Stunden nach der Transfusion auftreten (19). Therapeutisch muss die Diurese mittels Diuretika gefördert werden (18, 19), zusätzlich symptomatische Therapie mit Sauerstoffgabe und Nitroglyzerin zur Vorlastsenkung.

Transfusions-assoziierte Graft versus Host Disease (ta-GVH)

Bei Patienten mit schwerem T-Zell-Defekt und bei Frühgeborenen, die noch ein unreifes Immunsystem haben, werden die im Blutprodukt vorhandenen Immunzellen nicht als „fremd“ erkannt. Somit kann das Immunsystem des Spenders im Empfänger anwachsen und es kommt zu einer Abstossung des Immunsystems des Empfängers (19). Die Ursache des schweren T-Zell-Defektes können angeboren oder erworben (nach Organ-Transplantation, unter zytostatischer Therapie) sein (19). Die Mortalität ist mit > 90% sehr hoch (18). Die Mortalität der ta-GVH kann durch die Gamma-Bestrahlung des Spenderblutes vermieden werden (18, 19).

Beim fetofetalen Transfusionssyndrom kommt es trotz noch fehlendem Immunsystem des Akzeptors zu keiner ta-GVH aufgrund der noch fehlenden Immunzellen im Donor.

Posttransfusionelle Purpura

Die posttransfusionelle Purpura ist mit weniger als 300 beschriebenen Fällen (18) eine sehr seltene Form der immunologisch bedingten thrombozytopenischen Purpura (ITP). Nach der

Transfusion von Erythrozyten, aber auch nach der Transfusion von Thrombozyten oder Fresh Frozen Plasma (FFP), kommt es innert 5-10 Tagen zur Bildung von Autoantikörper gegen und somit zur Zerstörung der Thrombozyten mit konsekutiver Thrombozytopenie (18, 55). Die Therapie richtet sich wie bei der ITP nach dem Schweregrad der Thrombozytopenie; falls schwere Blutungskomplikationen zu erwarten sind, wird intravenöse Immunglobuline (ivIG) verabreicht, bei Nichtansprechen auf die ivIG kann eine Plasmapherese durchgeführt werden. Bei leichten Fällen reicht die Gabe von Kortikosteroide (18, 19, 56). Die Thrombozyten-Substitution ist wie bei der ITP kontraindiziert (19).

Zusätzlich zu den oben beschriebenen möglichen Komplikationen einer allogenen Bluttransfusion konnte in einer 2004 veröffentlichten Beobachtungsstudie gezeigt werden, dass bei intensivmedizinischen Patienten die Transfusion von Erythrozyten assoziiert ist mit einer längeren Hospitalisationsdauer, einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation und einer erhöhten Mortalität (57).

Alternativen zur Erythrozyten-Transfusion

In den USA werden über 50% aller Erythrozyten-Konzentrate an Patienten, die älter als 65 Jahren sind, verabreicht. Da erwartet wird, dass sich die Anzahl Personen in dieser Altersgruppe in den nächsten 30 Jahren verdoppelt, rechnet man in den USA für das Jahr 2030 mit bis zu jährlich 4 Millionen Einheiten Erythrozytenkonzentraten, welche durch die Blutspender nicht bereitgestellt werden können (58). Daher sind Massnahmen, welche die allogene Erythrozyten-Transfusion vermindern, von zentraler Bedeutung für die Zukunft der Transfusionsmedizin.

Präoperative autologe Blutspende (Eigenblutspende)

Eine präoperative autologe Blutspende kann vor einer elektiven Operation, deren Blutverlust eine intraoperative Erythrozytensubstitution erforderlich macht, durchgeführt werden (59). Dabei spendet der Patient pro Woche 1 Einheit Eigenblut und auf diese Weise können bis maximal 6 Einheiten Eigenblut für die elektive Operation zur Verfügung gestellt werden (60). Als in den frühen 80er Jahren die mögliche Ansteckung von HIV und anderen Viren durch die allogene Bluttransfusion festgestellt wurde, kam die Frage nach der Sicherheit von allogenen Bluttransfusionen auf. In dieser Zeit wurde die präoperative autologe Blutspende sehr populär, da diese Eigenblutspende sehr effektiv ist bei der Verhinderung einer

infektiösen Transmission durch Blutprodukte (61). In den USA betrug die Eigenblutspende vor einer elektiven Operation 1980 nur gerade 0.25% aller Blutspenden, dieser Prozentsatz stieg innert 12 Jahren um den Faktor 30 auf insgesamt 8.5% aller Bluttransfusionen an (62).

Doch je mehr die Eigenblutspende durchgeführt wurde, umso mehr wurde über die möglichen Risiken, die auch bei einer autologen Bluttransfusion auftreten, bekannt. Die möglichen Komplikationen einer autologen Bluttransfusion sind teilweise dieselben wie bei der allogenen Bluttransfusion. So kann es ebenfalls zu einer febrilen, nicht-hämolytischen Transfusionsreaktion, zu einer Hämolyse aufgrund AB0-Inkompatibilität wegen Verwechslungsfehler, zur Volumen-Überlastung und zur bakteriellen Kontamination kommen (63). Auch allergische Reaktionen bei der autologen Transfusion wurden beschrieben (64).

Ebenso kamen Zweifel bezüglich der Kosteneffektivität auf (59), da zwischen 40-50% (60, 65) aller entnommenen präoperativen Eigenblutspenden verworfen werden (66). In einer 2002 veröffentlichten Review-Arbeit konnte gezeigt werden, dass die autologe Blutspende vor einer elektiven Operation das Risiko, eine allogene und/oder autologe Blutspende zu erhalten, erhöht (Relatives Risiko = 1.29; 95%-Konfidenzintervall 1.12 – 1.48) (67). 9-32% aller Personen, die vor einer elektiven Operation Eigenblut gespendet haben, benötigen zusätzlich zum autologen auch allogene Erythrozytenkonzentrate (68, 69). Je weniger Eigenblut präoperativ entnommen wird, umso grösser ist die Wahrscheinlichkeit einer allogenen Transfusion. Aber je mehr Eigenblut entnommen wird, umso grösser ist auch die Wahrscheinlichkeit, dass das entnommene Blut verworfen werden muss (69). Die Frage ist daher, ob eine präoperative autologe Spende vor einer elektiven Operation in Anbetracht dieser hohen allogenen Transfusionsrate wirklich einen Benefit bringt oder nicht (60).

Wie bereits erwähnt, verhindert die Transfusion von autologem Blut die Transmission von viralen Erregern wie HIV, HBV und HCV (61). Ein weiterer Vorteil der Eigenbluttransfusion ist, dass keine Allo-Antikörper gebildet werden und somit besteht keine Gefahr bezüglich einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion bei einer späteren allogenen Bluttransfusion (70).

In Tabelle 3 sind die Vor- und Nachteile der autologen Bluttransfusion aufgelistet (70).

Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> • verhindert die Transmission von Krankheitserreger • keine Alloimmunisierung • stellt kompatibles Blut dar bei Patienten mit Alloantikörper, welche nach einer vorhergegangener Bluttransfusion oder Schwangerschaft entstanden sind • unabhängig von freiwilligen Blutspendern/Blutbank
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> • Kein vermindertes Risiko bezüglich bakterieller Kontamination und Volumenüberlastung • Risiko von administrativen Fehlern resultierend in ABO-Inkompatibilität nicht eliminiert • höhere Kosten als allogene Blutspende • nicht transfundiertes Blut muss verworfen werden • erhöht die perioperative Anämie und somit die Wahrscheinlichkeit für eine allogene Bluttransfusion

Tabelle 3 Vor- und Nachteile der autologen Bluttransfusion (70)

Aber nicht nur bei der Transfusion von autologem Blut kann es zu unerwünschten Reaktionen kommen, sondern auch bei der Entnahme von Eigenblut: In einer 1995 veröffentlichten Studie zeigte sich bei 1:16'783 autologen Blutspenden eine unerwünschte Reaktion beim Spender, welche eine Hospitalisation erforderlich machte. Dies ist 12mal höher als bei Spender von allogenen Blut. Das Risiko einer Hospitalisation aufgrund von Nebenwirkungen ist somit bei der autologen Blutspende signifikant höher als bei der allogenen Spende von freiwilligen gesunden Spendern (71).

Die Komplikationsrate von Eigenblutspenden wird insgesamt zwischen 0.023% und 0.1203%, resp. 1:4500 und 1:830 angegeben (72).

Da im Laufe der Zeit das Screening von Blutprodukten bezüglich HIV, HBV und HCV stetig verbessert wurde und das Risiko einer Transmission mit diesen Viren sehr klein wurde, musste die Durchführung der autologen Butspende und Transfusion erneut reevaluiert werden (63, 73). Aufgrund den potentiellen Komplikationen, den hohen Kosten der Eigenblutspende und dem aktuell minimem Risiko einer viralen Transmission dank verbesserten Nachweismethoden von HIV, HCV und HBV zeigte sich seit den frühen 90er Jahren wieder eine Abnahme der Eigenblutspende. Wie bereits erwähnt betrug in den USA im Jahr 1992 der Anteil Eigenblutspende 8.5% aller Bluttransfusionen (62), im Jahr 1997 waren es nur noch

3.6% (74) und bis im Jahr 2001 reduzierte sich die Anzahl weiter auf 2.6% aller Bluttransfusionen (65). Auch in der Schweiz zeigt sich ein kontinuierlicher Rückgang der Eigenblutspenden vor elektiven chirurgischen Eingriffen: im Jahr 2007 konnte ein Rückgang von 20%, im Jahr 2008 ein Rückgang von 12.8% gegenüber dem jeweiligen Vorjahr verzeichnet werden. Somit liegt die Zahl der Eigenblutspenden in der Schweiz für das Jahr 2008 bei nur noch 3400 jährlich (30).

Zudem konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, welche präoperativ Eigenblut gespendet haben, die Transfusionshäufigkeit (von Eigen- und Fremdblut) insgesamt höher ist als bei solchen ohne vorhergehende Eigenblutspende (60).

Akute normovoläme Hämodilution (ANH)

Die akute normovoläme Hämodilution beinhaltet das Entfernen von Blut unmittelbar präoperativ bei Patienten mit einem erwarteten Blutverlust von mehr als 500ml und simultanem Volumenersatz mit einer zellfreien Flüssigkeit (wie Kristalloide oder Kolloide) um die Normovolämie aufrecht zu halten (70, 75). Das Blut wird dem Patienten intraoperativ nach einem grösseren Blutverlust, oder falls bereits früher notwendig, reinfundiert (76). Die Thrombozyten, die Gerinnungsfaktoren und die Leukozytenfunktion bleiben erhalten, da das Blut nur für kurze Zeit bei Raumtemperatur gelagert wird (60). Der Vorteil der ANH besteht darin, dass der Hämatokrit durch die präoperative Blutentnahme gesenkt wird und somit beim intraoperativen Blutverlust weniger Erythrozyten verloren gehen (60, 75). Weitere Vorteile der akuten normovolämen Hämodilution gegenüber der autologen Bluttransfusion sind die kleinere Kosten (da keine Testverfahren notwendig sind) und die Gefahr eines Verwechslungsfehlers (welcher in einer ABO-Inkompatibilität resultieren kann) sind theoretisch nicht vorhanden, da die Bluteinheiten den Operationssaal nicht verlassen (70, 76). Im Normalfall ist bei Operationsende das gesamte Blut retransfundiert, so dass das Blut nicht wie bei der präoperativen Eigenblutspende verworfen werden muss (76). Da die ANH unmittelbar präoperativ durchgeführt wird, besteht für den Patienten keinen zusätzlichen zeitlichen Aufwand (70) und sie kann auch bei nicht-elektiven Operationen durchgeführt werden (76). Der Transfusionsbedarf von allogenen Blut unterscheidet sich bei der ANH nicht von demjenigen bei der präoperativen Eigenblutspende (60). Die Kontraindikationen für eine ANH sind wie auch bei der autologen Blutspende ein Hämoglobin < 10g/dl, systemische Infektionen zum Zeitpunkt der Blutentnahme und Patienten, die für eine Bakteriämie prädisponiert sind (z.B. aufgrund eines Dauerkatheters) (59), sowie Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit (70). Obwohl die ANH sicher ist, wird sie insgesamt nur selten

angewendet. Gründe dazu können logistische Schwierigkeiten und die längere Benützungszeit des Operationssaales sein (76).

Intraoperative Autotransfusion (Cell saver)

Eine weitere Strategie, um die allogene Bluttransfusion zu vermeiden, ist die Methode der intraoperativen Autotransfusion. Dabei wird das intraoperativ verlorene Blut anhand eines speziellen cell-saver-Gerätes aufbereitet und filtriert und kann noch während der Operation dem Patienten wieder retransfundiert werden (70). Mit dieser Methode kann etwa die Hälfte der während der Operationen verlorenen Erythrozyten retransfundiert werden (77).

Bei Einführung der intraoperativen maschinellen Autotransfusion in den 80er Jahren wurde die Karzinom-Operation als Kontraindikation betrachtet (78), eine weitere wichtige Kontraindikation ist die bakterielle Kontamination des Operationsgebietes und damit des aufgefangenen Blutes (70, 77, 79). Der Zellwaschvorgang, wie er bei der maschinellen Autotransfusion durchgeführt wird, beeinflusst die kontaminierende Tumorzellen kaum (80) und somit können die Tumorzellen, die sich im Operationsgebiet befinden mit der Autotransfusion in den Kreislauf zurückgeführt werden (70). Daher wurde nach Möglichkeiten gesucht um diese Tumorzellen im Blut zu eliminieren. Als mögliche Variante wurde die Tumorzellelimination anhand Leukozyten-Depletionsfilter eingeführt, welche gute Ergebnisse zeigte (78, 81, 82, 83, 84). Doch kann mit der Leukozyten-Depletion die Anzahl der Tumorzellen nur reduziert werden (um zwei bis drei Zehnerpotenzen), sie können aber nicht vollständig eliminiert werden (77). Als weiteres Verfahren, um die Tumorzellen im aufgefangenen Operationsblut zu eliminieren, wurde die Bestrahlung des Blutes untersucht. Damit konnte aufgezeigt werden, dass mit der Bestrahlung des Blutes eine zuverlässige Elimination kontaminierender Tumorzellen, unabhängig von der Tumorart, erzielt werden kann und somit die Retransfusion des intraoperativ gesammelten Blutes auch in der Tumorchirurgie erfolgen kann (77). Die Bestrahlung muss dazu allerdings mit einer höheren Dosis, nämlich mit 50Gy erfolgen und nicht wie sonst bei den allogenen Erythrozytenkonzentraten mit 30Gy (77). Die Strahlung wirkt vor allem auf die DNA und somit bleiben die kernlosen Erythrozyten weitgehend unbeeinträchtigt (77). In Europa wurde die intraoperative Autotransfusion mit Bestrahlung des Blutes seit 1995 auch bei tumorchirurgischen Operationen eingeführt (77).

Als absolute Kontraindikation für die intraoperative Autotransfusion gelten weiterhin alle Fälle einer bakteriellen Kontamination. Bei kolorektalen Operationen muss daher das

Blutsammeln vor Eröffnen des Darms erfolgen und bei enoralen und transurethralen Eingriffen muss ganz auf die intraoperative Autotransfusion verzichtet werden (77).

Aufgrund einer möglichen bakteriellen Kontamination wird auch bei penetrierenden Abdominaltraumas (79) und Operationen, bei denen Aszites oder Amnionflüssigkeit im Operationsfeld sind, ganz auf die intraoperative Autotransfusion verzichtet (70).

Zukunft der Transfusionsmedizin: künstliche Sauerstoffträger?

Die Entwicklung von Blutersatz ist seit mehreren Jahrzehnten im Gange und in der letzten Dekade konnte mit der neuen Generation von künstlichen Sauerstoffträgern ein grosser Fortschritt verbucht werden (85, 86). Die künstlichen Sauerstoffträger übernehmen aber nur die Funktion der Erythrozyten als Sauerstofftransporteur, sie sind aber kein Blutersatz (58).

Aktuell sind Hämoglobin-abgeleitete Sauerstoffträger (sogenannte Hb-based oxygen carriers = HBOC) in klinischer Erprobung (85). Als besonderer Vorteil gilt, dass sie lange gelagert werden können, dass keine Austestung wie bei der allogenen Erythrozytentransfusion notwendig ist und sie somit bei Bedarf sofort verfügbar wären (85, 87).

Einer der wichtigsten Vertreter ist derzeit Hemopure (HBOC-201; Biopure Corporation, Cambridge, Massachusetts, USA) (85). Hemopure wird aus Rinder-Hämoglobin hergestellt und erhöht die Sauerstoff-Abgabe ans Gewebe weil einerseits die Sauerstoff-bindende Kapazität des Plasmas erhöht wird, andererseits durch direkte Veränderungen der Blut-Rheologie (85). In einer klinischen prospektiven randomisierten Studie an 72 Patienten konnte aufgezeigt werden, dass durch die Gabe von Hemopure die allogene Erythrozyten-Transfusion bei elektiven infrarenalen Aorten-Operationen in 27 % vermieden, insgesamt der mittlere Bedarf an allogener Transfusion aber nicht reduziert werden konnte (88). In einer weiteren prospektiven randomisierten Studie konnte bei herzchirurgischen Operationen bei 34% der Patienten mit Gabe von Hemopure auf eine allogene Bluttransfusion verzichtet werden (89). Die Fallzahlen dieser 2 Studien sind mit insgesamt 72, resp. 98 Patienten jedoch sehr klein und weitere Studien sind erforderlich um die Effizienz des Hemopure zu dokumentieren. Die Komplikationen des Hemopure beinhalten vor allem eine Vasokonstriktion mit konsekutiv erhöhtem peripheren Gefäss-Widerstand und pulmonal-arterieller Hypertonie, ebenso traten unter der Therapie mit Hemopure Myokardinfarkte auf (85). Weitere Komplikationen sind das Auftreten eines Ikterus (89) und gastrointestinale Symptome (85). Ein weiterer Nachteil ist die kurze Halbwertszeit des Hemopures von 19-24 Stunden (58, 89). In Südafrika ist Hemopure bereits zur Behandlung des akuten Blutverlustes

zugelassen (86). Bevor Hemopure in Europa und den USA zugelassen wird, sind jedoch weitere Studien bezüglich der Sicherheit und des Benefits von Hemopure notwendig (85).

Ein weiterer vielversprechender Vertreter der HBOC war bis vor kurzem PolyHeme (Northfield Laboratories, Inc., Evanston, Illinois, USA) (85). PolyHeme wurde aus humanem Hämoglobin hergestellt, die Haltbarkeit für gekühlte Produkte betrug bis zu 1 Jahr (85). Im April 2009 wurde von der US-Arzneimittelzulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) die Zulassung von PolyHeme verweigert, worauf Northfield Laboratories seine Arbeiten am Projekt Polyheme aus finanziellen Gründen einstellen musste (90).

Ein neuerer Vertreter der HBOC ist Hemospan. Hemospan wird durch die Pegylierung von menschlichem Hämoglobin hergestellt (91). Der Vorteil von Hemospan ist die höhere Affinität zu Sauerstoff und somit werden die Kapillaren besser mit Sauerstoff versorgt. Durch die Verminderung der vorzeitigen Abgabe des Sauerstoffes an die Arteriolen wird die Nebenwirkung der Vasokonstriktion vermindert, bzw. ganz eliminiert. Hemospan wurde in Phase 2-Studien als sicher beschrieben, Phase 3-Studien sind momentan im Gange (91).

Patientinnen und Methode:

Population der Patientinnen

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv ein Kollektiv von Patientinnen, bei denen zwischen Januar 1994 und Dezember 2002 am Universitätsspital Zürich eine Unterleibskarzinom-Operation durchgeführt wurde. In dieser Zeitspanne wurden am Universitätsspital Zürich 446 gynäkologische Laparotomien bei Patientinnen mit Karzinomen von Ovarien, inklusive Tuben, sowie Corpus und Zervix vorgenommen. Die Einschlusskriterien in diese Studie beinhalteten eine Operationsdauer von mindestens 90 Minuten, ein Überleben von mindestens 7 Tage postoperativ und nur eine einmalige Teilnahme an der Studie pro Person. Im Falle einer Re-Operation während diesen 9 Jahren wurde nur die erste Operation eingeschlossen, die folgenden Operationen wurden nicht berücksichtigt. Von den insgesamt 446 Patientinnen, bei denen während dem Zeitraum von 1994 bis 2002 am Universitätsspital Zürich eine gynäkologische Unterleibskarzinom-Operation durchgeführt wurde, erfüllten 405 (91%) diese Bedingungen. Die restlichen 41 Operationen wurden ausgeschlossen, da sie die Einschlusskriterien aufgrund folgender Gründe nicht erfüllten: bei 33 Operationen handelte es sich um eine Re-Operation innerhalb diesen 9 Jahren, bei 5 Operationen betrug die Operationsdauer weniger als 90 Minuten und 3 Patientinnen starben während den ersten sieben postoperativen Tagen.

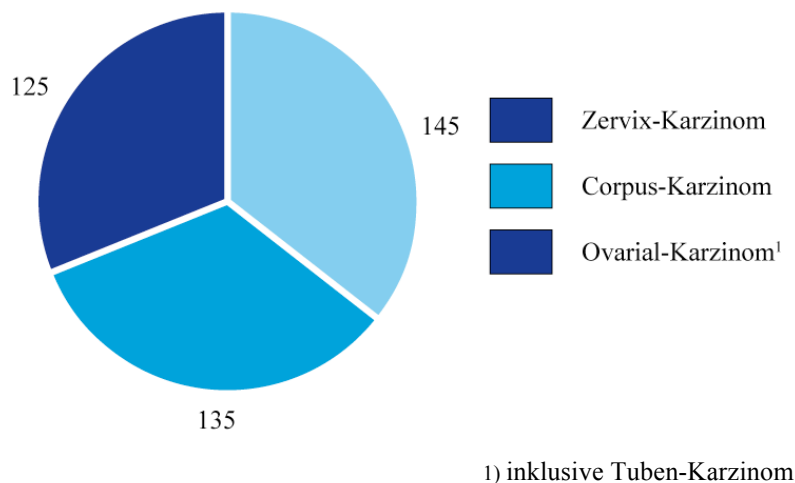
Einschlusskriterien:

- Mind. 90 Minuten Operationsdauer
- Postoperatives Überleben von mindestens 7 Tage
- Nur einmaliger Einschluss möglich

Anzahl und Gründe für ausgeschlossene Operationen:

- | | |
|--------------------------------------|----------|
| - Re-Operation innert 1994 – 2002: | 33 |
| - Operationsdauer < 90 Minuten: | 5 |
| - Postoperatives Überleben < 7 Tage: | <u>3</u> |
| | 41 |

Von den 405 verbliebenen Patientinnen hatten 145 Patientinnen ein Ovarial-, inklusive Tuben-Karzinom (35.8%), 135 Patientinnen ein Corpus-Karzinom (33.3%) und 125 Patientinnen wurden wegen einem Zervix-Karzinom (30.9%) operiert (Grafik 1).



Grafik 1 Anzahl der jeweiligen Karzinome

Kollektiv der Patientinnen

Die somit verbliebenen 405 Patientinnen wurden aufgrund dem Operationsdatum einer Zeitabschnitt-Gruppe zugeteilt. Der wichtigste Faktor ist die Zeitabschnittgruppe mit 3 Stufen: erste Stufe Zeitabschnitt von 1994 bis 1996, zweite Stufe Zeitabschnitt von 1997 bis 1999 und dritte Stufe Zeitabschnitt von 2000 bis 2002. Diese 3 Gruppen wurden miteinander verglichen bezüglich dem Blutverlust und der Operationsdauer.

In der ersten Gruppe, welche alle Operationen zwischen 1994 – 1996 beinhaltet, kamen insgesamt 116 Operationen vor, wobei es sich um 42 Ovarial- inkl. Tubenkarzinomen (36.2%), um 31 Corpus-Karzinomen (26.7%) und um 43 Zervix-Karzinomen (37.1%) handelte. In der 2. Gruppe, welche die Jahre 1997 – 1999 beinhaltet, gab es insgesamt 170 Operationen, wobei es sich um 70 Ovarial- inkl. Tubenkarzinomen (41.18%), um 54 Corpus-Karzinomen (31.76%) und um 46 Zervix-Karzinomen (27.06%) handelte. In der letzten Gruppe, welche die Jahre 2000-2002 beinhaltet, gab es insgesamt 119 Operationen. Davon handelte es sich bei 33 Operationen um ein Ovarial- inkl. Tuben-Karzinom (27.7%), 50 Operationen wurden wegen einem Corpus-Karzinom (42.0%) und 36 Operationen wegen einem Zervix-Karzinom (30.3%) durchgeführt (Tabelle 4).

	1 (1994-1996)	2 (1997-1999)	3 (2000-2002)	Total
Ovarial-Karzinom ¹	42	70	33	145
Corpus-Karzinom	31	54	50	135
Zervix-Karzinom	43	46	36	125
Total	116	170	119	405

Tabelle 4: Aufteilung der gynäkologischen Unterleibskarzinom-Operationen entsprechend der Jahresgruppe

¹⁾ inklusive Tuben-Karzinom

Das mittlere Alter der Patientinnen beträgt in der 1. Gruppe 59 (range 24-88) Jahre, in der 2. Gruppe 60 (range 29-87) Jahre und bei der 3. Gruppe 58 (range 26-88) Jahre und unterscheidet sich daher nicht signifikant voneinander (p-Wert 0.5770) (Tab. 6). In der Gruppe 1 beträgt der Body Mass Index (BMI = kg/m²) im Mittel 24.3 (range 15.5-42.9), in der 2. Gruppe 25.05 (range 11.9-41.9) und in der 3. Gruppe 24.4 (range 15.4-42.0), dies ist nicht signifikant (p-Wert 0.9847) (Tab. 6).

Zur Einstufung des Narkoserisikos wurde vom behandelnden Anästhesisten nach der klinischen Untersuchung der Patientin die ASA-Klassifikation (ASA = American Society of Anesthesiologists) vorgenommen und auf dem Anästhesie-Blatt vermerkt. Die ASA-Klassifikation gliedert sich wie in Tabelle 5 wiedergegeben.

		Perioperative Mortalität bis zum 7. postoperativen Tag
ASA 1	keine organische Erkrankung oder Störung des Allgemeinbefindens, - ausser der chirurgischen Erkrankung	0.06 %
ASA 2	Leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung	0.47 %
ASA 3	Schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungsminderung	4.39 %
ASA 4	Lebensbedrohliche Allgemeinerkrankung	23.48 %
ASA 5	Moribunder Patient, der mit oder ohne Operation 24 Stunden voraussichtlich nicht überleben wird	50.77 %

Tabelle 5 ASA-Risikogruppe für Narkosen (92, 93)

Der mittlere ASA-score beträgt in allen Gruppen jeweils 2 mit einem range von 1-3, dies ist somit ebenfalls nicht signifikant (p-Wert 0.3891) (Tab. 6).

Um das Ausmass der Operation zu beurteilen haben wir die Summe der Interventionen pro Operation gebildet. Als mögliche Intervention zählt die Adnexektomie, die Hysterektomie, die Omentektomie, die Appendektomie, die pelvine Lymphektomie, die paraaortale

Lymphektomie, eine Darm-Resektion und die Probe-Laparatomie. Die kleinste Anzahl Operations-Intervention ist somit 1, die grösste 8.

Bei allen 3 Gruppen beträgt die mittlere Anzahl der Operations-Intervention 3, in der 1. Gruppe mit einem range von 1-7, in der 2. und 3. Gruppe mit je einem range von 1-8, dies ist ebenfalls nicht signifikant (p-Wert 0.0590) (Tab. 6).

	1 (1994-1996)	2 (1997-1999)	3 (2000-2002)	P-Wert (sign. < 0.05)
Mittleres Alter (range)	59 (24, 88)	60 (29, 87)	58 (26, 88)	0.5770
Mittlerer BMI (range)	24.3 (15.5, 42.9)	25.05 (11.9, 41.9)	24.4 (15.4, 42.0)	0.9847
Mittleres ASA (range)	2 (1, 3)	2 (1, 3)	2 (1, 3)	0.3891
Mittlere Anzahl der Operations- Interventionen (range)	3 (1, 7)	3 (1, 8)	3 (1, 8)	0.0590

Tabelle 6 Baseline characteristics der Patientinnen

Die Karzinome wurden anhand des am weitesten verbreiteten TNM-Systems eingeteilt. Diese Einteilung erfolgt aufgrund der histopathologischen Aufarbeitung der intraoperativ entnommenen Gewebeproben (pTNM) (94). Die allgemeine pTNM-Einteilung ist der Tabelle 7 zu entnehmen.

pT – Primärtumor	
pTis	Präinvasives Karzinom (CIS)
pT0	Histologisch keine Evidenz für ein Primärtumor
pT1, pT2, pT3, pT4	Zunehmende Ausbreitung des Primärtumors
pTX	Lokale Tumorausbreitung kann histopathologisch nicht bestimmt werden
pN – Regionäre Lymphknoten	
pN0	Kein Befall regionärer Lymphknoten
pN1	Befall regionärer Lymphknoten
pNX	Befall regionärer Lymphknoten kann nicht bestimmt werden
pM – Fernmetastasen	
pM0	Keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen vorhanden
pMX	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht bestimmt werden

Tabelle 7 pTNM-Klassifikation der Karzinome (94)

Von den insgesamt 405 eingeschlossenen Karzinom-Operationen gab es bei 25 Fällen keinerlei Angaben betreffend dem pT-Stadium (in der 1. Gruppe fehlten von 10 Operationen die pT-Angabe, in der 2. Gruppe von 12 und in der 3. Gruppe von 13 Operationen). Der Grund für die fehlenden Angaben ist nicht bekannt. Da es von den 406 Operationen nur gerade 6 pT4-Stadien gab, welche sich regelmässig auf die Jahresgruppen verteilten (je 2 pT4-Stadien pro Jahresgruppe) kann aufgrund der kleinen Fallzahl keine Aussage bezüglich des pT4-Stadium gemacht werden. Da jedoch bezüglich der Therapie und der Prognose kein Unterschied zwischen einem pT3 und einem pT4-Stadium besteht, wurden diese 2 Stadien zusammengefasst und als eine Einheit betrachtet.

In der 1. Gruppe handelt es sich von den insgesamt 116 Operationen in 46 Fällen (39.66%) um ein pT1-Stadium, in 25 Fällen (21.55%) um ein pT2-Stadium und in 35 Fällen (30.17%) um ein pT3/4. Von 10 Karzinomen (8.62%) gab es gemäss Krankengeschichte keine Angaben über das pT-Stadium, d.h. es waren keine Histologien vorhanden. In der 2. Gruppe handelt es sich von den insgesamt 170 Operationen in 74 Fällen um ein pT1-Stadium (43.53%), in 29 Fällen (17.06%) und in 55 Fällen (32.35%) um ein pT3/4; von 12 Karzinomen (7.06%) gab es keine Angaben über das pT-Stadium. In der 3. Gruppe, welche insgesamt 119 Karzinom-Operationen umfasst, gab es 64 pT1-Stadien (53.8%), 27 pT2-Stadien (22.7%) und 15 pT3/4-Stadien (12.6%); von 13 Karzinomen (10.9%) gab es keine Information über das pT-Stadium. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den 3 Gruppen bezüglich des pT-stagings (p-Wert 0.0032). In der 1. Gruppe beträgt das durchschnittliche pT-Stadium 1.915 mit 95% KI (1.741, 2.090), in der 2. Gruppe ist das durchschnittliche pT-Stadium 1.892 mit 95% KI (1.748, 2.037) und in der 3. Gruppe handelt es sich bei dem durchschnittlichen pT-Stadium

um 1.557 mit 95% KI (1.406, 1.707). Das pT-Stadium in Gruppe 3 (2000-2002) ist signifikant tiefer als in Gruppe 1 (p-Wert 0.0025) und Gruppe 2 (p-Wert 0.0032). Die Gruppen 1 und 2 unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (p-Wert 0.8372) (Tab. 8). Das tiefere pT-Stadium in Gruppe 3 ist bedingt durch weniger Ovarialkarzinomen in dieser Gruppe.

Da bei einem pT-Stadium 1 und 2 dieselbe chirurgische Technik sowie Prozedur angewandt werden, sind diese 3 Gruppen homogen und können miteinander verglichen werden.

	Mean Diff.	Crit. Diff.	P-Wert	
Gr.1, Gr. 2	0.023	0.265	0.8372	nicht signifikant
Gr.1, Gr. 3	0.358	0.290	0.0032	signifikant
Gr. 2, Gr. 3	0.336	0.265	0.0025	signifikant
Tabelle 8 T-staging Bonferroni/Dunn: Das pT-Stadium in der 3. Jahresgruppe ist signifikant tiefer als in den ersten 2 Jahresgruppen (p-Wert ist signifikant, wenn $p < 0.0167$)				

Patientinnen mit einem Ovarial-Karzinom weisen signifikant höhere pT-Stadien auf als Patientinnen mit einem Zervix- oder Corpus-Karzinom (p-Wert < 0.0001).

Nur bei 278 (68.6%) von den insgesamt 405 Patientinnen wurde das pN-Stadium dokumentiert. Insgesamt handelte es sich bei 73 Karzinomen um ein pN1, bei den restlichen 205 handelte es sich um ein pN0, d.h. histopathologisch konnte kein Lymphknoten-Befall nachgewiesen werden. In der 1. Gruppe gab es von den insgesamt 116 Karzinomen 22 Lymphknoten-Metastasen und in 60 Fällen zeigte die histologische Untersuchung kein Lymphknoten-Befall, bei den verbleibenden 34 Karzinomen gab es keine histologische Untersuchung der Lymphknoten. In der 2. Gruppe wurden von den insgesamt 170 Karzinomen in 116 Fällen die Lymphknoten histologisch untersucht und 33 Lymphknoten-Metastasen konnten nachgewiesen werden. In der 3. Gruppe wurden von den insgesamt 119 Operationen in 80 Fällen regionale Lymphknoten entfernt und histologisch untersucht. Von diesen 80 untersuchten Lymphknoten konnte in 18 Fällen eine Metastasierung nachgewiesen werden, die restlichen 62 zeigten keine Anhaltspunkte für Malignität.

Diese 3 Gruppen unterscheiden sich betreffend des pN-stagings nicht signifikant voneinander (p-Wert 0.6425).

Bezüglich Fern-Metastasierung war bei 81 (20%) der insgesamt 405 Patientinnen keine Information erhältlich (pMx). Bei den auf Fernmetastasierung untersuchten 324 Patientinnen hatten insgesamt 41 Patientinnen eine histopathologisch gesicherte Fernmetastasierung (pM1). In der Gruppe 1 konnten 14 Fernmetastasen nachgewiesen werden, bei 17 gab es diesbezüglich keine Information (pMX). In der 2. Gruppe wurden 17 Fern-Metastasen

nachgewiesen und von 35 Patientinnen lagen keine Angaben vor. In der 3. Gruppe erfolgte der histopathologische Nachweis von 10 Fern-Metastasen und bei 29 Patientinnen gab es diesbezüglich keine Information. Auch bezüglich des pM-Stadium zeigte sich kein signifikanter Unterschied in diesen 3 Gruppen (p-Wert 0.8218).

Bezüglich Alter, Body Mass Index (BMI), ASA-Klassifikation, Anzahl Interventionen pro Operation (Tabelle 6), des pN-stagings und pM-stagings gibt es in diesen 3 Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Da es keine signifikante Unterschiede in den baseline characteristics gibt, können diese 3 Jahresgruppen miteinander verglichen werden.

Diese 3 Gruppen wurden in Bezug auf die Operationsdauer; den intraoperative Blutverlust; die Anzahl des transfundierten Blutes; die Anzahl der Kristalloide und Kolloide, welche intraoperativ verabreicht wurde; Prozente von verwendetem cell saver; Prozent von Fresh Frozen Plasma (FFP), welches intraoperativ verabreicht wurde und der prä- und postoperativen Hämoglobinwerte miteinander verglichen.

Statistische Analyse

Alle stetigen Variablen wurden als Durchschnitt \pm Standard-Abweichungen (SD) mit dem dazugehörenden 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) angegeben. Bei schiefen Verteilungen wurde Median und Range geliefert. Ausserdem wurde eine logarithmische Transformation der entsprechenden Variablen vorgenommen.

Bei binären Variablen wurden die relativen Häufigkeiten und die entsprechenden 95%KI berechnet.

Kategorische Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Der Einfluss eines Faktors auf eine stetige Variable wurde mit einer ANOVA zusammen mit dem Bonferroni/Dunn-Post-Hoc-Test ermittelt. Im Fall von schiefen Verteilungen wurden die Stufen eines Faktors anhand des Kruskal-Wallis-Test miteinander verglichen.

Einfache und multiple logistische Regressions-Analysen wurden benützt um das Risiko einer Bluttransfusion zu berechnen wobei Einschluss folgender unabhängiger Variablen (Zeitabschnittgruppe mit 3 Stufen, Alter, BMI, Diagnose von Ovar-Karzinom, Diagnose von Zervix-Karzinom, Logarithmus der Operationsdauer und die Anzahl der Operationsinterventionen) berücksichtigt wurde.

Ergebnisse der Analysen mit einem p-Wert < 0.05 wurden als signifikant interpretiert.

Resultate:

Wie bereits erwähnt galt als Einschlusskriterium eine Operationsdauer von mindestens 90 Minuten. Die Operationsdauer betrug daher in Gruppe 1 von 90 Minuten bis zu 600 Minuten, in Gruppe 2 bis zu 760 Minuten und in Gruppe 3 bis zu 490 Minuten. Die durchschnittliche Operationsdauer in der 3. Gruppe ist mit $227 \text{ min} \pm \text{Standardabweichung (SD) } 86 \text{ min}$ signifikant (p-Wert 0.0003) kürzer als in Gruppe 1 ($274 \pm 106 \text{ min}$) und als in Gruppe 2 ($261 \pm 90 \text{ min}$) (Tabelle 9).

Bei der 1. Gruppe zeigte sich ein geschätzter Blutverlust von 100ml bis 20 000ml, in Gruppe 2 von 100ml bis 16 000ml und in Gruppe 3 von 50ml bis 6 500ml. Der durchschnittliche Blutverlust in Gruppe 3 ist mit $921 \text{ ml} \pm \text{SD } 1021 \text{ ml}$ ebenfalls signifikant (p-Wert < 0.0001) kleiner als in Gruppe 1 ($1988 \text{ ml} \pm 2682 \text{ ml}$) und Gruppe 2 ($1703 \text{ ml} \pm 2023 \text{ ml}$) (Tabelle 9).

Alle Erythrozytenkonzentrate, welche innerhalb von 7 Tagen nach der Operation der Patientin verabreicht wurden, zählten zu den postoperativ verabreichten Erythrozyten-Konzentraten.

Die durchschnittliche intra- und postoperative Transfusion von allogenen Erythrozyten unterscheidet sich in diesen 3 Jahresgruppen signifikant (p-Wert < 0.0001) (Tabelle 9).

In der 1. Gruppe wurde intra- und postoperativ durchschnittlich $868 (\pm 1302) \text{ ml}$ und in Gruppe 2 durchschnittlich $584 (\pm 1000) \text{ ml}$ Fremdblut transfundiert. In der 3. Gruppe wurde intra- und postoperativ durchschnittlich $251 (\pm 557) \text{ ml}$ allogenes Blut transfundiert, dies ist signifikant weniger als in der Gruppe 1 und als in der Gruppe 2. Ebenso ist die intra- und postoperative Erythrozyten-Gabe in der 2. Jahresgruppe signifikant tiefer als in der 1. Jahresgruppe.

Betrachtet man die Häufigkeit der intra- und bis zu 7 Tagen postoperativ verabreichten allogenen Erythrozyten-Transfusionen, so sieht man, dass in der 3. Gruppe nur bei 26% aller Operationen Fremdblut verabreicht wurde. Dies ist signifikant weniger als in der 1. und 2. Gruppe, wo bei 59%, resp. 43% aller Operationen Fremdblut gegeben wurde (p-Wert < 0.0001) (Tabelle 10 und 11).

Insgesamt wurden im gesamten Zeitraum bei 5 Patientinnen präoperativ (d.h. seit Spitaleintritt bis zur Operation, jedoch maximal 7 Tagen präoperativ) allogene Erythrozytenkonzentrate verabreicht. Dabei handelt es sich um 1 Patientin, welche der 1. Jahresgruppe angehört und je 2 Patientinnen der Jahresgruppe 2 und 3. Diese 5 Patientinnen, welche präoperativ allogene Erythrozytenkonzentrate erhielten, hatten ein präoperatives Hb

zwischen 5.6 – 9.7 g/dl. Da es sich jedoch um eine sehr kleine Fallzahl handelt, lässt sich bezüglich der präoperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate keine Aussage machen.

Alle der 405 Patientinnen erhielten intraoperativ Kristalloide und Kolloide. In der 2. Gruppe wurde signifikant mehr Kristalloide und Kolloide verwendet (Durchschnitt 8722ml \pm SD 4140ml) als in Gruppe 1 (7328ml \pm 2768ml) (p-Wert 0.0012) und als in Gruppe 3 (6288ml \pm 3316ml) (p-Wert < 0.0001) (Tabelle 9).

In der 3. Gruppe wurde intraoperativ signifikant (p-Wert 0.0019) weniger FFP gegeben (10%) als in Gruppe 1 (28%) und Gruppe 2 (24%) (Tabelle 10 und 12).

	1 (1994-1996)	2 (1997-1999)	3 (2000-2002)	p-Wert sign. <0.05
Durchschnittliche Operationszeit in min (\pm SD)	274 (\pm 106) ^A	261 (\pm 90) ^A	227 (\pm 86) ^B	0.0003
Durchschnittlicher Blutverlust in ml (\pm SD)	1988 (\pm 2682) ^A	1703 (\pm 2023) ^A	921 (\pm 1021) ^B	< 0.0001
Durchschnittliche Ec-Gabe intra- und post-op in ml (\pm SD)	868 (\pm 1302) ^A	584 (\pm 1000) ^B	251 (\pm 557) ^C	< 0.0001
Durchschnittliche Kristalloid- und Kolloid-Gabe intraoperativ in ml (\pm SD)	7328 (\pm 2768) ^A	8722 (\pm 4140) ^B	6388 (\pm 3316) ^A	< 0.0001

Tabelle 9 Handelt es sich bei den hochgestellten Buchstaben um dieselben Buchstaben, so sind die Werte nicht signifikant zueinander. Handelt es sich um unterschiedliche Buchstaben, so unterscheiden sich die Werte signifikant voneinander.

	1 (1994-1996)	2 (1997-1999)	3 (2000-2002)	p-value sign. <0.05
Fremdblut intra- und post-op (%)	59 ^A	43 ^A	26 ^B	< 0.0001
FFP-Gabe (%)	28 ^A	24 ^A	10 ^B	0.0019
Eigenblut (%)	25 ^A	12 ^A	0 ^B	< 0.0001
Cell saver (%)	0 ^A	6.5 ^B	0.8 ^{AB}	0.0018

Tabelle 10 Handelt es sich bei den hochgestellten Buchstaben um dieselben Buchstaben, so sind die Werte nicht signifikant zueinander. Handelt es sich um unterschiedliche Buchstaben, so unterscheiden sich die Werte signifikant voneinander.

Fremdblutgabe intra- und postoperativ

	1 (1994-1996)	2 (1997-1999)	3 (2000-2002)
Relative Häufigkeit	0.59	0.43	0.26
95% KI	(0.49, 0.67)	(0.357, 0.50)	(0.19, 0.346)

Tabelle 11 In der 3. Jahresgruppe wurde intra- und postoperativ signifikant weniger Fremdblut transfundiert als in der 1. und der 2. Jahresgruppe

FFP-Gabe intraoperativ

	1 (1994-1996)	2 (1997-1999)	3 (2000-2002)
Relative Häufigkeit	0.28	0.24	0.1
95% KI	(0.2, 0.36)	(0.18, 0.31)	(0.05, 0.17)

Tabelle 12 In der 3. Jahresgruppe wurde intraoperativ signifikant weniger FFP transfundiert als in der 1. und der 2. Jahresgruppe

Um eine allogene Bluttransfusion zu vermeiden, respektiv zu reduzieren, wurde präoperativ autologes Blut gespendet und die cell-saver Methode angewandt. Eine präoperative Eigenblutspende mit intraoperativer Infusion des autologen Blutes wurde bei 25% aller Patientinnen in der Gruppe 1 und bei nur 12% der Patientinnen in der Gruppe 2 durchgeführt (Tabelle 13). Ab dem Jahr 2000 wurden bei den Patientinnen mit Unterleibskarzinomen keine präoperativen Eigenblutspenden mehr durchgeführt, der Grund dafür ist nicht klar. Somit wurde in der 3. Gruppe signifikant weniger gespendetes Eigenblut retransfundiert als in der 1. und 2. Gruppe (p-Wert < 0.0001) (Tabelle 10 und 13).

Eigenbluttransfusion (präoperativ gespendet, intraoperativ retransfundiert)

	1 (1994-1996)	2 (1997-1999)	3 (2000-2002)
Relative Häufigkeit	0.25	0.12	0.0
95% KI	(0.17, 0.33)	(0.08, 0.18)	(0.00, 0.03)

Tabelle 13 In der 3. Jahresgruppe wurde signifikant weniger Eigenbluttransfusionen durchgeführt als in der 1. und der 2. Jahresgruppe

Um den Bedarf an allogenen Blut zu reduzieren kann die cell saver-Methode angewandt werden. Diese cell saver-Methode wurde mit 6.5% bei der Gruppe 2 signifikant häufiger

angewendet (p-Wert 0.0018) als bei der Gruppe 1 (0%) (Tabelle 10 und 14). Es besteht keinen signifikanten Unterschied zwischen den Anwendungen von cell saver in der 3. Gruppe im Vergleich zur Jahresgruppe 1 und im Vergleich zur Jahresgruppe 2 (Tabelle 14).

Maschinelle Autotransfusion (cell saver)

	1 (1994-1996)	2 (1997-1999)	3 (2000-2002)
Relative Häufigkeit	0.00	0.065	0.008
95% KI	(0.0, 0.03)	(0.036, 0.112)	(0.001, 0.046)

Tabelle 14 In der 2. Jahresgruppe wurde die maschinelle Autotransfusion signifikant mehr angewendet als in der 1. Jahresgruppe

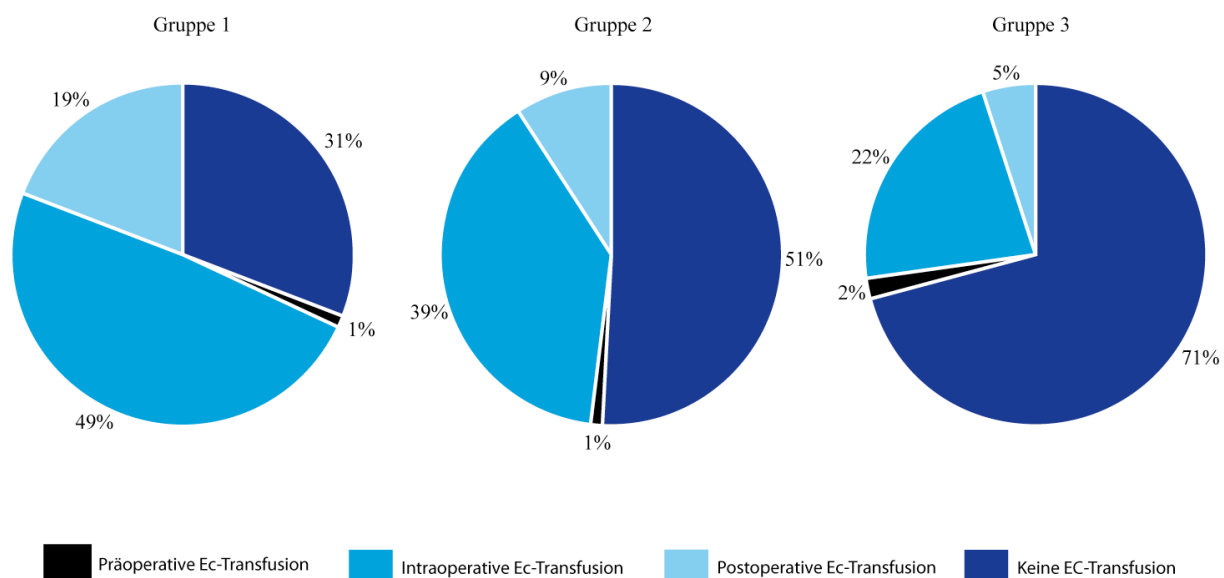
Betrachtet man die gesamte, d.h. die autologen und allogenen Erythrozytengabe, sowie die durch maschinelle Autotransfusion intraoperativ wieder zugeführten Erythrozyten, so unterscheiden sich die 3 Jahresgruppen signifikant voneinander (p-Wert < 0.0001) (Tabelle 15).

In der Jahresgruppe 1 wurde mit durchschnittlich 1018 ml (\pm SD1268ml) Blut signifikant mehr Blutprodukte verabreicht als in der Jahresgruppe 2, wo durchschnittlich 719 \pm 1189 ml Blut verabreicht wurde und ebenfalls signifikant mehr als in Jahresgruppe 3, in welcher durchschnittlich 265 \pm 587 ml Blut verabreicht wurde. In der 2. Jahresgruppe wurde ebenfalls signifikant mehr allogenues, präoperativ gespendetes autologes Blut und durch maschinelle Autotransfusion bearbeitetes Blut verabreicht als in der 3. Jahresgruppe (Tabelle 15).

	1 (1994–1996)	2 (1997-1999)	3 (2000–2002)	
Durchschnittliche allgemeine Blutgabe* in ml (\pm SD)	1018 (\pm 1268) ^A	719 (\pm 1189) ^B	265 (\pm 587) ^C	< 0.0001

Tabelle 15 Handelt es sich bei den hochgestellten Buchstaben um dieselben Buchstaben, so sind die Werte nicht signifikant zueinander. Handelt es sich um unterschiedliche Buchstaben, so unterscheiden sich die Werte signifikant voneinander.

*allgemeine Blutgabe = allogene Erythrozyten + präoperativ gespendete autologe Erythrozyten + maschinelle Autotransfusion (cell saver)



Grafik 2 Zusammenstellung der Erythrozyten-Transfusionen pro Jahresgruppe

Bezüglich dem präoperativen Hämoglobin unterscheiden sich die 3 Gruppen signifikant (p-Wert 0.0218) voneinander (Tabelle 16).

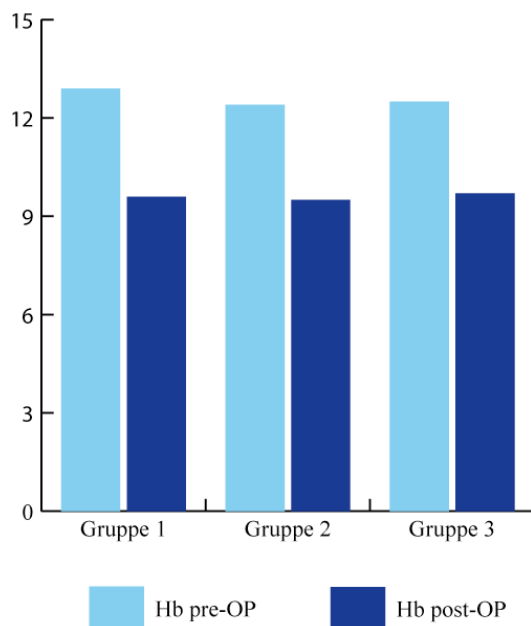
In der 1. Gruppe war das präoperative Hämoglobin (Hb) mit 12.9 ± 1.4 g/dl signifikant höher als in der Gruppe 2 (12.4 ± 1.5 g/dl), aber es unterscheidete sich nicht signifikant von dem präoperativen Hb in der Gruppe 3. Zwischen dem präoperativen Hämoglobin der Jahresgruppen 2 und 3 gibt es keinen signifikanten Unterschied.

Als postoperatives Hämoglobin wurde der tiefste Hb-Wert, welcher in den ersten 7 postoperativen Tagen gemessen wurde, verwendet. In der 1. Gruppe zeigte sich ein durchschnittliches postoperatives Hb von $9.6 (\pm \text{SD } 1.5)$ g/dl, in der 2. Gruppe $9.5 (\pm 1.6)$ g/dl und in der 3. Gruppe $9.7 (\pm 1.5)$ g/dl. Das postoperative Hämoglobin unterscheidet sich daher nicht signifikant voneinander (p-Wert 0.4844).

Somit kann zusammengefasst werden, dass sich das postoperative Hämoglobin in diesen 3 Jahresgruppen nicht signifikant unterscheidet, obwohl das präoperative Hämoglobin in der 1. Gruppe signifikant höher als in der 2. Gruppe und obwohl in der Gruppe 1 signifikant mehr allogenes Blut transfundiert wurde (Grafik 3).

	1 (1994-1996)	2 (1997-1999)	3 (2000-2002)	p-Wert sign. <0.05
Durchschnittliches Hb prä-op (g/dl) (±SD)	12.9 (± 1.4) ^A	12.4 (±1.5) ^B	12.5 (±1.4) ^{AB}	0.0218
Durchschnittliches Hb post-op (g/dl) (SD)	9.6 (±1.5) ^A	9.5 (±1.6) ^A	9.7 (±1.5) ^A	0.4844

Tabelle 16 Handelt es sich bei den hochgestellten Buchstaben um dieselben Buchstaben, so sind die Werte nicht signifikant zueinander. Handelt es sich um unterschiedliche Buchstaben, so unterscheiden sich die Werte signifikant voneinander.



Grafik 3 Prä- und postoperatives Hämoglobin

Der Kreislauf wurde als instabil angesehen bei einem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) < 60 mmHg während der Gabe von Blut oder Kolloid. In der Gruppe 1 erfüllten intraoperativ 12.1% der Patientinnen die Definition eines instabilen Kreislaufes, verglichen mit 17% in der 2. Gruppe und 15.1% in der 3. Gruppe, dies bedeutet keinen signifikanten Unterschied (p-Wert 0.5111).

Die postoperative Hospitalisationsdauer war in der Gruppe 3 mit durchschnittlich 11.1 ± SD 5.6 Tagen signifikant (p-Wert < 0.0001) kürzer als in Gruppe 1 (15.4 ± 7.5 Tage) und Gruppe 2 (15.3 ± 8.5 Tage) (Tabelle 17).

Durchschnittliche postoperative Hospitalisationsdauer

	1 (1994-1996)	2 (1997-1999)	3 (2000-2002)	p-value sign. <0.05
Hospitalisationstage post-operativ (Durchschnitt \pm SD)	15.4 \pm 7.5 Tage ^A	15.3 \pm 8.5 Tage ^A	11.1 \pm 5.6 Tage ^B	< 0.0001

Tabelle 17 Die durchschnittliche postoperative Hospitalisationsdauer ist in der 3. Jahreggruppe signifikant kürzer als in der 1. und der 2. Jahresgruppe

In der multiplen logistischen Regressions-Analyse zeigten sich die Variablen Gruppe 2, die Diagnose von einem Ovarial-Karzinom und der Logarithmus der Operationsdauer, nicht jedoch die Menge des Blutverlustes, als unabhängige, signifikante Prädiktoren für die Transfusion von allogenem Blut.

Diskussion:

Die allogene Bluttransfusion ist in den letzten Jahrzehnten rapide angestiegen: zwischen 1971 und Mitte/Ende 1980 stieg die Anzahl Bluttransfusionen in den USA um über 60% mit einem Maximum von 12.2 Millionen Einheiten im Jahr 1986 (95), aktuell werden in den USA jährlich bis 30 Millionen Einheiten von Blutkomponenten (Erythrozyten, Thrombozyten und FFP) transfundiert (20). In der Schweiz zeigte sich in den letzten zehn Jahren (1999 – 2008) ein stabiler Wert von jährlich um die 300'000 Einheiten transfundierten Erythrozyten-Konzentraten (3).

Ein grosses Problem stellte sich in den frühen 80er-Jahren als bekannt wurde, dass AIDS - dessen kausativen Erreger man damals noch nicht kannte- mittels Transfusion von Blut und Blutprodukten übertragen werden kann (96). Seit Einführung der PCR-Methode für HIV und HCV ist die allogene Bluttransfusion viel sicherer geworden und die infektiösen Komplikationen stehen nicht mehr im Vordergrund.

Obwohl das Morbiditäts- und Mortalitäts-Risiko von allogenen Bluttransfusionen in den letzten Jahren (16) signifikant reduziert werden konnte, birgt die allogene Bluttransfusion immer noch Risiken. Dies ist auch der Öffentlichkeit bewusst: In einer US-amerikanischen Umfrage, welche vom September 1997 bis Februar 1998 durchgeführt wurde zeigte sich, dass 64.7% (n = 275) aller befragten Personen eine allogene Bluttransfusion akzeptieren würden, falls eine medizinische Indikation dafür besteht (97). Obwohl es evidenz-basiert ist, dass eine Verweigerung einer allogenen Bluttransfusion in den meisten Fällen ein erhöhtes Risiko für die Gesundheit und das Leben darstellt, würden 33.3% (n=132) der befragten Personen eine Bluttransfusion verweigern. Dabei handelte es sich vor allem um Frauen und um Personen mit schlechterer Schulbildung (97).

Auch ist bekannt, dass Angehörige der Zeugen Jehovas eine Transfusion von Blut oder Blutkomponente aus religiöser Überzeugung strikt ablehnen (98, 99).

Auch heute noch kann eine allogene Bluttransfusion etliche unvorhersehbare Komplikationen mit sich bringen, daher ist eine Reduktion der Fremdblut-Gabe sehr wünschenswert.

Dies kann zum einen erzielt werden durch ein Minimieren des Blutverlustes (z.B. durch verbesserte chirurgische Technik), das Akzeptieren von tieferen Hämoglobinwerten und durch die Förderung von neueren Techniken wie zum Beispiel durch die präoperative

autologe Blutspende, cell saver oder die akute normovoläme Hämodilution. In Zukunft können vielleicht auch künstliche Sauerstoffträger eingesetzt werden.

Über das Auftreten von Transfusions-Nebenwirkungen konnte in den Krankenakten der Patientinnen unserer Studie keine Angaben gefunden werden.

In unserer Studie zeigte sich im Laufe der Studienjahre eine signifikante Reduktion der Operationsdauer und betrug in den Jahren 2000-2002 durchschnittlich nur noch 227 (± 86) Minuten. In der 1. Gruppe, welche die Jahre 1994-1996 umfasst, betrug die durchschnittliche Operationsdauer mit 274 (± 106) Minuten fast 50 Minuten mehr als in der 3. Gruppe. Es besteht jedoch keinen Unterschied in der Anzahl Operations-Interventionen zwischen den 3 Gruppen. Eine mögliche Erklärung für die verkürzte Operationsdauer ist die zunehmende Erfahrung des Operationsteams.

Der durchschnittliche Blutverlust konnte im Laufe der Studie ebenfalls signifikant reduziert werden und betrug in der 3. Gruppe (2000-2002) nur noch 921 (± 1021) ml. Dies ist deutlich weniger als in der 2. Gruppe (1997-1999) mit 1703 (± 2023) ml und der 1. Gruppe (1994-1996) mit 1988 (± 2682) ml durchschnittlichem Blutverlust. Somit ist der durchschnittliche Blutverlust in der 3. Gruppe um 1000ml kleiner als in der 1. Gruppe.

Verantwortlich für den geringeren Blutverlust in der 3. Gruppe ist hauptsächlich die kürzere Operationsdauer in dieser Gruppe.

Dementsprechend war auch der Bedarf an allogenen Erythrozyten-Konzentraten in der 3. Gruppe signifikant kleiner als in der 1. und 2. Gruppe: Intra- und postoperativ erhielten nur 26% aller Patientinnen in der 3. Gruppe allogene Erythrozyten; in der 2. waren es 43% und in der 1. Gruppe waren es mehr als die Hälfte, nämlich 59%, die eine Erythrozyten-Substitution erhielten.

In der Literatur wird angegeben, dass bei der radikalen abdominellen Hysterektomie in 49 – 81% der Fälle Erythrozyten-Transfusionen benötigt werden (100, 101, 102, 103, 104). In unserer Studie lag die Transfusions-Häufigkeit nur in der 1. Gruppe in diesem Bereich. In der 2. und vor allem in der 3. Gruppe, wo nur noch 26% aller Patientinnen eine Bluttransfusion benötigten, musste bedeutend weniger transfundiert werden.

In den USA werden bis zu zwei Drittel aller Erythrozyten-Transfusionen im Zusammenhang mit Operationen benötigt (58), wobei die 3 häufigsten Ursachen einer perioperativen Anämie

mit Bedarf an Erythrozyten-Substitution onkologische Erkrankungen mit Tumoranämie, Massivblutungen bei Trauma-Patienten und der intraoperative Blutverlust sind (60).

Unser Patientinnen-Kollektiv besteht aus Personen, die sich wegen einem Karzinom einer gynäkologischen Operation unterzogen haben, damit ist die Wahrscheinlichkeit einer perioperativen Anämie und dem Bedarf einer Erythrozyten-Transfusion möglicherweise grösser als bei einer gynäkologischer Operation aufgrund eines benignen Prozesses (zB Hysterektomie bei Uterus myomatosus).

Nicht nur die Häufigkeit einer allogenen Erythrozyten-Substitution, sondern auch die perioperativ verabreichte durchschnittliche allogene Erythrozyten-Menge war in der 1. Gruppe mit 878 (\pm 1308)ml deutlich höher als in der 2. und 3. mit 592 (\pm 1008) ml, resp. 260 (\pm 560) ml Erythrozyten.

Ähnlich verhält es sich mit den FFP (Fresh Frozen Plasma): in der 3. Gruppe wurde nur bei 10% aller Patientinnen FFP infundiert, in der Gruppe 2 und 1 waren es 24%, resp. 28%.

Obwohl in der Gruppe 1 der durchschnittliche Blutverlust mit 1988 (\pm 2682)ml am grössten war, wurde in dieser Gruppe weniger Kristalloide und Kolloide verabreicht als in der 2. Gruppe. Interessanterweise war in der 2. Gruppe, bei welcher am meisten Kristalloide und Kolloide verabreicht wurde, der Kreislauf mit 17% am häufigsten instabil, verglichen mit 12.1% in der 1. Gruppe und 15.1% in der 3. Gruppe. Es zeigte sich jedoch keine Signifikanz in der Kreislaufinstabilität.

Mit Ausnahme von 3 Patientinnen erhielten alle Patientinnen, welche bei der Operation mehr als 2700ml Blut verloren haben, eine allogene Erythrozyten-Transfusion intra- und/oder postoperativ. Bei diesen 3 Patientinnen handelt es sich um Operationen mit jeweils 3000ml Blutverlust. Bei Patientin Nr. 1 handelte es sich um eine 32-jährige Patientin mit einem Zervix-Karzinom, welche 1995 (der 1. Gruppe zugehörend) operiert wurde. Die Operation dauerte insgesamt 470 Minuten und intraoperativ wurden 8900ml Kristalloide und Kolloide verabreicht. Der Kreislauf war während 10 Minuten instabil (mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) < 60 mmHg während der Kolloid-Infusion). Das präoperative Hämoglobin betrug 11.9 g/dl und das postoperative Hämoglobin 6.9 g/dl. Postoperativ war die Patientin noch 17 Tage hospitalisiert. Da man 1995 weniger restriktiv war mit der Erythrozyten-Transfusion als in den folgenden Jahren, ist davon auszugehen, dass bei der Patientin aufgrund ihres jungen

Alters dazumal trotzdem auf eine Erythrozyten-Transfusion verzichtet wurde. Wie sich dem postoperativen Verlauf entnehmen lässt, hat die Patientin das tiefe Hämoglobin gut toleriert.

Bei der 2. Patientin handelte es sich um eine 62-jährige Patientin mit einem Corpus-Karzinom, welche im Jahr 1998 operiert wurde und somit der Gruppe 2 angehört. Die Operation dauerte insgesamt 190 Minuten und intraoperativ erfolgte die Infusion von insgesamt 9000ml Kristalloiden und Kolloiden. Der Kreislauf war zu keinem Zeitpunkt instabil. Das prä- und das postoperative Hämoglobin betrug 12.5 g/dl, resp, 6.8g/dl. Postoperativ erhielt die Patientin Venofer (intravenöses Eisen) und war noch während 10 Tagen hospitalisiert. Das postoperative Hämoglobin ist mit 6.8g/dl relativ tief, beträgt doch das durchschnittliche postoperative Hämoglobin in der 2.Gruppe 9.5 (± 1.6) g/dl.

Die 3. Patientin mit einem Blutverlust von 3000ml, welche keine Erythrozyten-Transfusion erhielt, war eine zum Zeitpunkt der Operation 44-jährige Frau mit einem Ovarial-Karzinom, welche 1999 operiert wurde und somit ebenfalls der Gruppe 2 angehört. Die Operation dauerte 280 Minuten und insgesamt wurden 11400ml Kristalloide und Kolloide infundiert. Diese ist die einzige der 3 Patientinnen, bei welcher eine intraoperative Autotransfusion (cell saver) durchgeführt wurde, es wurden jedoch lediglich 150ml Blut retransfundiert. Der Kreislauf der Patientin war zu keinem Zeitpunkt instabil. Das prä- und das postoperative Hämoglobin betrug 14.4 g/dl, resp. 10.6g/dl. Der wahrscheinlichste Grund, warum bei dieser Patientin auf eine Erythrozyten-Transfusion verzichtet wurde trotz des grossen Blutverlustes von 3000ml, ist das hohe Ausgangshämoglobin von 14.4 g/dl.

Bei unserer Studie wurde in der ersten Gruppe, d.h. in den Jahren 1994-1996, in 25% der Fälle präoperativ Eigenblut gespendet und der Patientin intraoperativ retransfundiert. Bereits in den nächsten 3 Jahren zeigte sich eine Abnahme der präoperativen Eigenblutspende und nur noch bei 12% aller Patientinnen wurde diese Methode zur Reduzierung der allogenen Erythrozytentransfusion eingesetzt. Ab dem Jahr 2000 wurde bei unserem Patientinnen-Kollektiv ganz auf die präoperative Eigenblutspende verzichtet. Diese Abnahme der präoperativen Eigenblutspende in unserer Studie entspricht auch den Zahlen aus den USA: Machte der Anteil der präoperativen Eigenblutspende im Jahr 1992 noch 8.5% aller Bluttransfusionen aus (62), so waren es 1997 nur noch 3.6% (74) und im Jahr 2001 nur noch 2.6% (65) aller Bluttransfusionen. In der Schweiz nahm die Anzahl der Eigenblutspenden in

den letzten 10 Jahren um 75.7% ab und betrug somit im Jahr 2008 nur noch 3400 (1999 betrug die Anzahl der Eigenblutspende in der Schweiz 14000) (3).

Die Gründe für die Abnahme der präoperativen Eigenblutspende sind die verbesserten Nachweismethoden von HCV (HCV-PCR seit 1999 in der Schweiz) und HIV (HIV-PCR seit 2002 in der Schweiz) und somit ein aktuell sehr geringes Risiko einer viralen Transmission via Blutprodukte, sowie die hohen Kosten der Eigenblutspende und die potentiellen Komplikationen, welche auch bei der autologen Erythrozytentransfusion auftreten können.

Da es sich in unserer Studie um gynäkologische Karzinom-Operationen handelt, kommen noch weitere, wichtige Aspekte hinzu, um die tiefe Eigenblutspende zu erklären:

Eine präoperative Eigenblutspende ist bei Karzinom-Patienten/innen oft nicht durchführbar, da oft eine Tumoranämie vorliegt und die Operation nicht lange hinausgezögert werden sollte (105), um ein weiteres Tumorwachstum zu verhindern. Oft bleibt daher präoperativ gar keine Zeit, genügend autologes Blut zu sammeln. Zudem wird die präoperative Eigenblutspende vor allem bei orthopädischen Eingriffen durchgeführt und nur gerade 5% aller Eigenblutspenden werden bei gynäkologischen Operationen eingesetzt (72).

In der Literatur wird angegeben, dass ein grosser Prozentsatz, nämlich 40-50% des präoperativ gespendeten Blutes, verworfen wird (60, 65). Es ist uns nicht bekannt, wie viel Eigenblut in unserer Studie verworfen werden musste, da die Anzahl der präoperativ entnommenen Erythrozyten-Konzentrate in der Krankengeschichte nicht dokumentiert ist.

Eine weitere Möglichkeit, die allogene Erythrozyten-Transfusion zu reduzieren ist die intraoperative Autotransfusion (cell saver). In Europa wurde diese Methode mit Bestrahlung des Blutes seit 1995 auch bei tumorchirurgischen Operationen eingeführt (77). In unserer Studie wurde die intraoperative Autotransfusion erstmals 1998 durchgeführt und wurde in der 2. Gruppe, welche die Jahre 1997-1999 einschliesst, bei 6.5% aller Operationen verwendet. Die cell saver-Methode wurde aber nur während 3 Jahren durchgeführt und somit nur gerade bei 0.8% aller Operationen in der 3. Gruppe. Diese intraoperative Autotransfusion wurde seit 2000 nicht mehr benutzt, da es zeitlich zu lange dauerte, bis das bestrahlte Blut den Patientinnen wieder zugeführt werden konnte. Bei der Darm-Resektion, welche bei insgesamt 38 Patientinnen im Rahmen des Tumorebulkings durchgeführt wurde, besteht zudem die Gefahr der Kontamination des Operationsgebietes und somit auch des Blutes, welches retransfundiert wird und ist daher in diesen Fällen kontraindiziert.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im durchschnittlichen postoperativen Hämoglobin in diesen 3 Jahresgruppen. Insgesamt hatten 3 Patientinnen ein postoperatives Hämoglobin $< 6.2\text{g/dl}$ und allen diesen 3 Patientinnen wurden postoperativ Erythrozyten transfundiert.

Bei der 1. Patientin handelt es sich um eine 49-jährige Frau mit einem Zervix-Karzinom, welche im Jahr 1995 operiert wurde und somit der 1. Gruppe angehört. Die Operation dauerte 8 Stunden und 20 Minuten (von den insgesamt 405 Operationen dauerte die Operation in 8 Fällen ≥ 500 Minuten) und dabei verlor sie insgesamt 14'000ml Blut. Intraoperativ erfolgte die Gabe von 11 Erythrozyten-Konzentrate, 5 Thrombozyten-Konzentrate, 250ml Gerinnungsfaktoren, 4000ml FFP und 12'000ml Kristalloide und Kolloide. Der Kreislauf war während der ganzen Operation nie instabil. Das präoperative und das postoperative Hämoglobin betrug 13.7 g/dl, resp. 5.3g/dl. Postoperativ erhielt die Patientin nochmals 1 ½ Erythrozyten-Konzentrate und die postoperative Hospitalisation dauerte 16 Tage.

Die 2. Patientin war eine 42-jährige Frau mit einem Zervix-Karzinom, welche 1999 operiert wurde und somit der Gruppe 2 angehört. Bei ihr dauerte die Operation 5 Stunden und 50 Minuten. Präoperativ betrug das Hämoglobin 10.6g/dl. Obwohl die Patientin geschätzt nur 1300 ml Blut verlor, betrug das postoperative Hämoglobin nur noch 5.5g/dl. Intraoperativ Gabe ½ Erythrozyten-Konzentrate, postoperativ erhielt die Patientin nochmals 2 Konzentrate. Auch bei dieser Patientin war der Kreislauf nie instabil.

Bei der 3. Patientin handelt es sich um eine 53-jährige Patientin, welche ebenfalls ein Zervix-Karzinom hatte und 1998 operiert wurde. Somit gehört diese Patientin zur Gruppe 2. Diese Patientin wies mit 12 Stunden und 40 Minuten die längste Operationsdauer aller Patientinnen auf. Diese Patientin war auch diejenige, welche postoperativ am längsten hospitalisiert war, nämlich für weitere 59 Tage. Der Blutverlust wurde auf 10'000ml geschätzt. Die Patientin hat präoperativ Eigenblut gespendet und es wurde die intraoperative maschinelle Autotransfusion (cell saver) angewandt zur Reduktion der allogenen Erythrozyten-Transfusion. Obwohl intraoperativ 2600ml Eigenblut und durch die maschinelle Autotransfusion nochmals 1000ml autologes Blut retransfundiert werden konnte, mussten der Patientin intraoperativ 10 Erythrozyten-Konzentrate verabreicht werden. Aufgrund der grossen Erythrozyten-Transfusion erfolgte ebenfalls die Transfusion von 1100ml FFP. Zum Volumenersatz erfolgte die intraoperative Gabe von insgesamt 16'500ml Kristalloiden und Kolloide. Der Kreislauf war während der gesamten Operation nie instabil. Das präoperative, resp. das postoperative Hämoglobin betrug 12.6 g/dl, resp. 6.0 g/dl und postoperativ wurde der Patientin Venofer (intravenöse Eisensubstitution) verabreicht.

Bei 12.1% aller Patientinnen (insgesamt 49 Patientinnen) erfolgte intraoperativ die Transfusion von präoperativ gespendetem Eigenblut. Die Menge des retransfundierte Eigenblutes lag zwischen 275 ml bis 2600ml. Eine präoperative Eigenblutspende ist bei einem Hämoglobin < 10 g/dl kontraindiziert (70). Alle 49 Patientinnen in unserer Studie, denen während der Operation Eigenblut retransfundiert wurde, wiesen ein präoperatives Hämoglobin von > 11.3g/dl auf. Leider ist nicht bekannt, bei wie vielen Patientinnen präoperativ Blut entnommen wurde, welches verworfen werden musste, da eine intraoperative Transfusion nicht nötig war.

Bei 29 Patientinnen, die intraoperativ Eigenblut erhielten, konnte auf eine allogene Erythrozyten-Transfusion verzichtet werden, die restlichen 20 Patientinnen erhielten entweder intraoperativ (9 Patientinnen), postoperativ (6 Patientinnen) oder intra- und postoperativ (5 Patientinnen) Erythrozyten-Konzentrate verabreicht.

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass auch weiterhin eine Reduktion der Erythrozytenkonzentrationen anzustreben ist, sei dies nun durch autologe Blutspende, cell saver oder durch die restriktivere Indikationsstellung der Erythrozyten-Substitution.

Referenzen:

- (1) Harvey W, The Works of William Harvey, M.D., Sydenham Society, MDCCCXLIII, Seite XXII
- (2) Ryser P, Blut und Bluttransfusion. Schweizerische Ärztezeitung 2000;81:51/52, 2928-32
- (3) Homepage Schweizerischer Blutspendedienst SRK, www.blutspende.ch
- (4) Landsteiner K, Ueber Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Wien Klin Wochenschr 1901;46:1132-4
- (5) Figl M et al., Karl Landsteiner, the discoverer of blood groups. Resuscitation 2004; 63:251-54
- (6) McFarland JG, Perioperative blood transfusion: indications and options. Chest 1999; 50:113-21
- (7) Madjdpour C et al., Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. Crit Care Med. 2006 May; 34 (5 Suppl): 102-8
- (8) Wilkerson DK et al., Cardiac compensation in anemic baboons. Surgery 1988; 103:665-70
- (9) Hackner C, Vergleich des Transfusionsverhalten in den Jahren 1990 und 1997 am Beispiel von Patienten mit totalendoprothetischem Hüftgelenkersatz, aortobifemoraler Gefäßprothese/ Rohrprothese und radikaler Sigmaresektion. Dissertation 2001; Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar
- (10) Spence R et al., Elective surgery without transfusion: influence of preoperative haemoglobin level and blood loss on mortality. Am Jour Surg 1990; 159:320-4
- (11) Welch HG et al., Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. Ann Intern Med 1992; 116:393-402
- (12) Viele MK et al., What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehova's Witnesses. Transfusion 1994; 34:396-401
- (13) Weiskopf RB et al., Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. JAMA 1998 Jan 21;279(3):217-21
- (14) Murphy MF et al., British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. Br J Haematol. 2001 Apr;113(1):24-31
- (15) Hebert PC et al., Review of the clinical practice literature on allogeneic blood cell transfusion. Canadian Medical Association Journal 1997; 156 (II Suppl.) 9-26

- (16) Politis C et al., Autologous blood donation and transfusion in Europe. *Vox Sanguinis* 2001; 81:119-23
- (17) Klein HG et al., Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet* 2007; Aug 4; 370(9585):415-26
- (18) Hendrickson J et al., Noninfectious Serious Hazards of Transfusion. *Anesth Analg.* 2009; 108(3):759-69
- (19) Fopp M et al., Sicherheit der Bluttransfusion heute. *Schweiz. Med. Forum* 2006; 6:139-44
- (20) Hillyer C et al., Bacterial Contamination of Blood Components: Risks, Strategies, and Regulation. Joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine. *Hematology* 2003; 8:575-89
- (21) Lever, A et al., 2008 Nobel prize in Medicine for discoverers of HIV. *Retrovirology* 2008, 5:91
- (22) 3 European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. Review of public health measures related to blood donors. *AIDS surveillance in Europe*. Paris: ECEMA, 1985. (Quarterly report 7)
- (23) Franceschi S et al., Trends in incidence of AIDS associated with transfusion of blood and blood products in Europe and the United States, 1985-1993. *BMJ* Dec 1995;311:1534-6
- (24) SRK, HIV-Infektion durch Bluttransfusion. Pressemitteilung vom 2.7.2001
- (25) Busch MP et al., Current and Emerging Infectious Risks of Blood Transfusions. *JAMA* 2006; 289:959-62
- (26) Chiavetta JA et al., A survey of red cell use in 45 hospitals in central Ontario, Canada. *Transfusion* 1996; 36:699-706
- (27) Stolz M et al., Hepatitis C virus–polymerase chain reaction minipool testing: 3 years in the largest Swiss blood transfusion service *Vox Sanguinis*. 2003;84:105–10
- (28) Strarner SL et al., Detection of HIV-1 and HCV Infections among Antibody-Negative Blood Donors by Nucleic Acid-Amplification Testing. *N Engl J Med* 2004; 351:760-8
- (29) Niederhauser C. et al., Incidence of viral markers and evaluation of the estimated risk in the Swiss Blood Donor Population from 1996 to 2003. *Eurosurveillance*. February 2005; 10(2):7-8
- (30) Jahresbericht 2008, Blutspendedienst SRK, http://www.blutspende.ch/de/news_und_Service/aktuelle_Publikationen_des_Blutspendedienstes_SRK/Jahresbericht.pdf
- (31) Blajchman MA. Incidence and significance of the bacterial contamination of blood components. *Dev Biol.* 2002; 108:59-67

- (32) Blajchman MA. Reducing the risk of bacterial contamination of cellular blood components. *Dev Biol.* 2000;102:183-93
- (33) Walther-Wenke G. Incidence of bacterial transmission and transfusion reactions by blood components. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(7):919-25
- (34) De Korte D. et al., Diversion of first blood volume results in a reduction of bacterial contamination for whole-blood collections. *Vox Sanguinis* 2002; 83:13-6
- (35) Liumbruno G. et al., Reduction of the risk of bacterial contamination of blood components through diversion of the first part of the donation of blood and blood components. *Blood Transfus.* 2009 April; 7(2): 86–93
- (36) McDonald CP. Bacterial risk reduction by improved donor arm disinfection, diversion and bacterial screening. *Transfus Med.* 2006 Dec;16(6):381-96
- (37) Bundesamt für Gesundheit. Empfehlungen zur Verhinderung einer Übertragung des West-Nil-Virus durch Bluttransfusion in der Schweiz. *Bulletin* 24/03
- (38) M. Frey-Wettstein et al., A case of transfusion transmitted malaria in Switzerland *Swiss Med Wkly* 2001;131:320
- (39) Bundesamt für Gesundheit. Posttransfusionsmalaria - Übertragung in der Schweiz. *Bulletin BAG* 2001, 26: 466–7
- (40) Zou S et al., Transfusion Transmission of Human Prion Diseases. *Transfusion Medicine Reviews*, 2008; 22(1):58-69
- (41) Turner ML et al., An update on the assessment and management of the risk of transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood and plasma products. *British Journal of Haematology* 2008; 144:14–23
- (42) Ironside JW. Variant Creutzfeldt–Jakob disease: risk of transmission by blood transfusion and blood therapies. *Haemophilia* 2006; 12(1):8-15
- (43) Rigamonti V. et al., Hämovigilanz Jahresbericht 2004. *Swissmedic*
- (44) Pedal I. et al., Diagnose akuter Transfusionsreaktionen. *Rechtsmedizin* 2006; 16(6);414-25
- (45) Linden J.V. et al., Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. *Transfusion* 2000; 40:1207-13
- (46) Kleinman S. et al., Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada. *Transfusion Medicine Reviews*. April 2003; 17:120-62
- (47) Toy P. et al., Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. *Crit Care Med* 2005; 33(4): 721-6

- (48) Kopko P. et al., Transfusion-Related Acute Lung Injury, Report of a Clinical Look-Back Investigation. JAMA, 2002;287:1968-71
- (49) Domen RE. et al., Allergic transfusion reactions: an evaluation of 273 consecutive reactions. Arch Pathol Lab Med. 2003 March; 127(3):316-20
- (50) King KE et al., Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. Transfusion Jan 2004; 44:25-9
- (51) Frey B. et al., Universal leucodepletion of blood products in Switzerland: a retrospective analysis of quality assurance data. Swiss Medical Forum April 2004, 17: 536
- (52) Rump G et al., Transfusionsmedizin compact. Thieme-Verlag 2003;184-6
- (53) Motoyama S. et al., Survival Advantage of Using Autologous Blood Transfusion During Surgery for Esophageal Cancer. Surgery Today 2002; 32:951-8
- (54) Vamvakas EC. et al., Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An update. Blood Reviews 2007; 21:327-48
- (55) Mueller C, Posttransfusion Purpura. Br J Haematol 1986;64:419-24
- (56) Kroll H. et al., Posttransfusionelle Purpura: Klinische und immunologische Untersuchungen bei 38 Patientinnen. Infusionsther Transfusionsmed 1993;20:198-204
- (57) Corwin HL et al., The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. Crit Care Med. 2004 Jan;32(1):39-52
- (58) Henkel-Hanke T. et al., Artificial Oxygen Carriers: a current Review. AANA 2007; 75(3):205-11
- (59) Boulton FE et al., Guidelines for policies on alternatives to allogenic blood transfusion. 1. Predeposit autologous blood donation and transfusion. Transfusion Medicine 2007; 17:354-65
- (60) Fleisher LA. Evidenzbasierte Anästhesie. Urban und Fischer Verlag 2004: 257-81
- (61) Monk T. et al., Blood Conservation Strategies to Minimize Allogenic Blood Use in Urologic Surgery. The American Journal of Surgery 1995; 170:69-73
- (62) Goodnough L. et al., Transfusion Medicine, first of two parts, blood transfusion. The New Engl Jour of Med 1999; 340:438-47
- (63) Linden JV et al., Autologous blood: always safer? Transfusion 1997; 37:455-6
- (64) Domen RE, Adverse reactions associated with autologous blood transfusion: evaluation and incidence at a large academic hospital. Transfusion 1998; 38(3):296-300

- (65) Sullivan MT et al., Blood collection and transfusion in the United States in 2001. *Transfusion*. 2007 Mar;47(3):385-94
- (66) Madjdpour C et al., Risks, benefits, alternatives and indications of allogenic blood transfusions. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72:283-98
- (67) Henry DA et al., Pre-operative autologous donation for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD003602
- (68) National heart, lung, and blood institute expert panel on the use of autologous blood. Transfusion alert: use of autologous blood. *Transfusion* 1995; 35:703-11
- (69) Toy PT et al., Efficacy of preoperative donation of blood for autologous use in radical prostatectomy. *Transfusion* 1993;33:721-4
- (70) Goodnough L et al., Transfusion Medicine, second of two parts, blood conservation. *The New Engl Jour of Med* 1999; 340:525-33
- (71) Popovsky MA et al., Severe outcomes of allogenic and autologous blood donations: frequency and characterization. *Transfusion* 1995; 35:734-7
- (72) Walther-Wenke G et al., Ergebnisqualität im Sinne der Produktsicherheit bei der präoperativen Eigenblutspende. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39:559-65
- (73) Cohen JA et al., Blood donation : benefit or detriment ? A mathematical analysis. *Transfusion* 1995; 35:640-4
- (74) Sullivan MT et al., Blood collection and transfusion in the United States in 1997. *Transfusion* 2002 Oct;42(10):1253-60
- (75) Monk TG, Alternatives to allogenic blood transfusions. *Can J Anesth* 1999;46(5):R3-6
- (76) Goodnought LT, Acute Normovolemic Hemodilution. *TATM* 1999; 1:12-6
- (77) Taeger K et al., Die Retransfusion von Wundblut bei Tumoroperationen: Eine effektive Methode zur Einsparung von Fremdblut. *Dt Ärztebl* 1999; 96(41):A-2586-94
- (78) Catling S et al., Use of leucocyte filter to remove tumour cells from intra-operative cell salvage blood. *Anaesthesia* 2008; 63:1332-8
- (79) Waters JH, Indications and contraindications of cell salvage. *Transfusion* 2004; 44:40-4
- (80) Dale RF et al., Separation of malignant cells during autotransfusion. *Br J Surg* 1988; 75: 581-3.
- (81) Edelmann MJ et al, The potential for reintroduction of tumor cells during intraoperative blood salvage: reduction of risk with use of the RC-400 leukocyte depletion filter. *Urology* 1996;47:179-81

- (82) Perseghin P et al., Effectiveness of leukocyte filters in reducing tumor cell contamination after intraoperative blood salvage in lung cancer patients. *Vox Sang* 1997;72:221-4
- (83) Kongsgaard UE et al., Leucocyte depletion filter removes cancer cells in human blood. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:118-20
- (84) Wiesel M et al., Separation of urologic tumor cells from red blood cells by the use of a cell-saver and membrane filters. *Invest Urol* 1994;5:244-8
- (85) Eastmann AL, Minei JP, Comparison of Hemoglobin-based Oxygen Carriers to Stored Human Red Blood Cells. *Crit Care Clin* 2009; 25:303-10
- (86) Moore EE et al., Insights from studies of blood substitutes in trauma. *Shock* 2005; 24(3): 197–205
- (87) Natanson C et al., Cell-Free Hemoglobin-Based Blood Substitutes and Risk of Myocardial Infarction and Death. *JAMA*. 2008; 299(19):2304-12
- (88) LaMuraglia GM et al., The reduction of the allogenic transfusion requirement in aortic surgery with a hemoglobin-based solution. *J Vasc Surg* 2000; 31:299-308
- (89) Levy JH et al., Polymerized bovine hemoglobin solution as a replacement for allogeneic red blood cell transfusion after cardiac surgery: Results of a randomized, double-blind trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124(1):35-42
- (90) Pressemitteilung Northfield: <http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=91374&p=irol-newsArticle&ID=1283116&highlight=>
- (91) Vandegriff KD, Winslow RM. Hemospan: Design Principles for a New Class of Oxygen Therapeutic. *Artif Organs* 2009; 33(2):133–8
- (92) Roewer N , Thiel H., Taschenatlas der Anästhesie, Thieme-Verlag 2001:31
- (93) Larsen R., Anästhesie, Urban & Fischer-Verlag, 8. Auflage 2006:322
- (94) Böcker et al., Repetitorium Pathologie, Urban & Fischer-Verlag, 2.Auflage 2008: 84-5
- (95) Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, et al. Transfusion medicine (first of two parts): Blood transfusion. *N Engl J Med* 1999; 340:438-47
- (96) Centers for Disease Control. Possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS) --California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982;31:652-4.
- (97) Finucane M. et al., Public perception of the risk of blood transfusion. *Transfusion* 2000; 40:1017-22
- (98) Röttger H., Nedjat S. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A102–5
- (99) Muramoto O., Bioethics of the refusal of blood by Jehovah's Witnesses: part 1. Should bioethical deliberation consider dissidents'views? *Journal of Medical Ethics* 1998;24:223-30

- (100) Eisenkop SM, et al., The clinical significance of blood transfusion at the time of radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1990;76:110–3
- (101) Morris PC et al., Blood transfusion and the risk of recurrence in stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1995;57:401–6
- (102) Monk BJ et al., Does perioperative blood transfusion affect survival in patients with cervical cancer treated with radical hysterectomy? *Obstet Gynecol* 1995;85:343–8
- (103) Azuma C et al., The influence of peri-operative blood transfusion during radical hysterectomy on the prognosis of uterine cervical cancer. *Transfus Sci* 1997;18:55–62
- (104) Lentz SS et al., Effects of perioperative blood transfusion on prognosis in early-stage cervical cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:216–9
- (105) Hansen E et al., Autologe Transfusion bei Tumoroperationen. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994;21:337-47

Verdankungen:

Ich möchte ganz herzlich all denen danken, die mich bei meiner Ausbildung und bei meiner Doktorarbeit unterstützten.

Ein herzlicher Dank geht an Hr. Prof. Dr. med. P. Wyss für die gute Zusammenarbeit und an Fr. Dr. M. Roos für die Hilfe bei den statistischen Auswertungen.

Ein ganz spezieller Dank gebührt meiner Familie, die mich auf meinem Lebensweg stets unterstützte. Ich möchte mich bedanken bei

- meinem Vater Herbert Seiler, der schon früh meine Interessen geweckt und gefördert hat und dem ich meine analytische Gabe verdanke. Er wäre sehr stolz auf mich.
- meiner Mutter Brigitta Seiler-Meyer, die mich immer wieder motivierte und mir Kraft gab.
- meiner Schwester Sarah Seiler, die diese Arbeit etliche Male Korrektur gelesen hat und sich um mich sorgt, wie es nur eine grosse Schwester tun kann.
- meinem Partner Silvio Lottanti, der mir mit den Darstellungen und Grafiken half und alle Computerprobleme löste.
- meinem Onkel und Götti Hubert Meyer, der mich immer wieder fragte, wann ich nun endlich Doktor sein werde.

Curriculum vitae:

Rebekka Christina Seiler von Niederwil AG

07. 03. 1979	geboren in Zürich
1986 – 1991	Primarschule in Killwangen (AG)
1991 – 1995	Bezirksschule Spreitenbach (AG)
1995 – 1999	Kantonsschule Baden (AG), Maturitätstyp E
1996 – 1997	Austauschjahr Central Bucks East High School, Pennsylvania (USA)
1999 – 2001	Studium Humanmedizin Universität Fribourg (FR)
2001 – 2005	Studium Humanmedizin Universität Zürich (ZH)
10/2005	Staatsexamen an der Universität Zürich (ZH)
2006 – 2008	Assistenzärztin Innere Medizin, Kantonsspital Aarau (AG)
seit 2009	Assistenzärztin Innere Medizin, Universitätsspital Zürich (ZH)